

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Retacrit 1000 j.m./0,3 ml – roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ampułkostrzykawka z 0,3 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 1000 jednostek międzynarodowych (j.m.) epoetyny zeta* (rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny). Roztwór zawiera 3333 j.m. epoetyny zeta na ml.

* Wytwarzana metodą rekombinacji DNA w liniach komórkowych CHO (*Chinese Hamster Ovary*).

Substancja pomocnicza:

Każda ampułkostrzykawka zawiera 0,15 mg fenyloalaniny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce.

Przezroczysty, bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie objawowej niedokrwistości związanej z przewlekłą niewydolnością nerek u pacjentów dorosłych i dzieci:
 - Leczenie niedokrwistości związanej z przewlekłą niewydolnością nerek (niedokrwistość w chorobach nerek) u pacjentów dorosłych i dzieci, poddawanych hemodializie, oraz u pacjentów dorosłych poddawanych dializie otrzewnowej (patrz punkt 4.4).
 - Leczenie ciężkiej niedokrwistości pochodzenia nerkowego z towarzyszącymi objawami klinicznymi u pacjentów dorosłych z niewydolnością nerek, nie poddawanych jeszcze dializie (patrz punkt 4.4).
- Leczenie niedokrwistości i zmniejszenie wymogów transfuzyjnych u otrzymujących chemioterapię pacjentów dorosłych z nowotworami litymi, złośliwym chłoniakiem lub szpiczakiem mnogim, narażonych na transfuzję według oceny ogólnego stanu pacjenta (np. stan układu sercowo-naczyniowego, niedokrwistość przed rozpoczęciem chemioterapii).
- Retacrit można wykorzystać do zwiększenia liczby autologicznych krwinek czerwonych u pacjentów przygotowywanych do zabiegu chirurgicznego z zastosowaniem autotransfuzji. W tym wskazaniu należy koniecznie rozważyć stosunek korzyści do ryzyka powikłań zakrzepowozatorowych. Leczenie wskazane jedynie u pacjentów z umiarkowaną niedokrwistością (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).
- Retacrit można stosować w celu zmniejszenia narażenia na przetoczenia krwi
- allogenicznej u dorosłych pacjentów bez niedoboru żelaza, przed dużymi operacjami ortopedycznymi w trybie planowym, z wysokim ryzykiem powikłań po przetoczeniu krwi. Zastosowanie leku należy ograniczyć do chorych z umiarkowaną niedokrwistością (np. Hb 10-13 g/dl lub 6,2-8,1 mmol/l), w przypadku możliwości dokonania przetoczenia krwi autologicznej oraz przy przewidywanej umiarkowanej utracie krwi (od 900 do 1800 ml).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie za pomocą Retacrit musi być nadzorowane przez lekarzy posiadających doświadczenie w leczeniu pacjentów z wyżej podanymi wskazaniami.

Sposób podawania

- Leczenie objawowej niedokrwistości związanej z przewlekłą niewydolnością nerek u pacjentów dorosłych i dzieci:

Retacrit należy podawać podskórnie lub dożylnie.

Docelowe stężenie hemoglobiny mieści się w przedziale od 10 do 12 g/dl (6,2 - 7,5 mmol/l), z wyjątkiem dzieci, dla których stężenie hemoglobiny powinno się mieścić w przedziale od 9,5 do 11 g/dl (5,9-6,8 mmol/l). Nie należy przekraczać górnej granicy docelowego stężenia hemoglobiny.

Objawy i następstwa niedokrwistości mogą różnić się w zależności od wieku, płci i ogólnego nasilenia choroby; wymagane jest przeprowadzenie przez lekarza oceny przebiegu choroby i stanu klinicznego danego pacjenta. Retacrit należy podawać drogą podskórną lub dożylną do zwiększenia stężenia hemoglobiny nie przekraczając 12 g/dl (7,5 mmol/l). Ze względu na zmienność między poszczególnymi pacjentami, sporadycznie u poszczególnych pacjentów można obserwować uzyskanie stężenia powyżej lub poniżej docelowego stężenia hemoglobiny. Zmienność stężenia hemoglobiny należy korygować poprzez dostosowanie dawki, z uwzględnieniem docelowego zakresu stężeń od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Należy unikać utrzymywania stężenia hemoglobiny na poziomie ponad 12 g/dl (7,5 mmol/l); wskazówki dotyczące właściwej modyfikacji dawki przy wstąpieniu stężeń hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l) podano poniżej. Należy unikać zwiększania stężenia hemoglobiny o ponad 2 g/dl (1,25 mmol/l) w okresie czterech tygodni. Jeśli do tego dojdzie, należy odpowiednio zmodyfikować dawkę, zgodnie z podanymi zaleceniami.

Należy ściśle monitorować pacjentów, aby zapewnić, że do kontroli objawów niedokrwistości stosowana jest najmniejsza zatwierdzona dawka Retacrit.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek i klinicznie oczywistym niedokrwieniem mięśnia sercowego lub zastoinową niewydolnością serca, podtrzymywane stężenie hemoglobiny nie powinno przekroczyć górnej granicy docelowego stężenia hemoglobiny.

Pacjenci dorośli poddawani hemodializie

Retacrit należy podawać podskórnie lub dożylnie.

Leczenie składa się z dwóch faz:

1. Faza korygowania: 50 j.m./kg mc. 3 razy w tygodniu. Gdy konieczne jest dostosowanie dawki, należy ją dostosowywać w interwałach długości co najmniej czterech tygodni. W każdym kroku zwiększenie lub zmniejszenie dawki powinno wynosić 25 j.m./kg mc. 3 razy w tygodniu.
2. Faza podtrzymywania: Dostosowanie dawkowania w celu utrzymania stężenia hemoglobiny na żądanym stężeniu: hemoglobina (Hb) między 10 i 12 g/dl [6,2-7,5 mmol/l]. Zalecana całkowita dawka tygodniowa: między 75 a 300 j.m./kg mc..

Dostępne dane kliniczne wskazują, że pacjenci z bardzo niskim początkowym stężeniem hemoglobiny (<6 g/dl lub < 3,75 mmol/l) mogą wymagać wyższych dawek podtrzymujących, niż pacjenci, u których początkowa niedokrwistość nie była tak ciężka (hemoglobina > 8 g/dl lub > 5 mmol/l).

Dzieci poddawane hemodializie

Leczenie składa się z dwóch faz:

1. Faza korygowania: 50 j.m./kg mc 3 razy w tygodniu, podawane drogą dożylną. Gdy konieczne

jest dostosowanie dawki, należy ją dostosowywać w krokach po 25 j.m./kg mc., 3 razy w tygodniu, w interwałach długości co najmniej czterech tygodni, do osiągnięcia pożądanej wartości docelowej.

2. Faza podtrzymywania: Dostosowanie dawkowania w celu utrzymania stężenia hemoglobiny na żądanym stężeniu: hemoglobina (Hb) między 9,5 i 11 g/dl [5,9-6,8 mmol/l].

Zwykle dzieci i osoby dorastające o masie ciała poniżej 30 kg wymagają większych dawek podtrzymujących, niż dzieci o masie ciała powyżej 30 kg i dorośli. Poniższe dawki podtrzymujące były stosowane w trakcie badań klinicznych po 6 miesiącach leczenia.

	Dawka (j.m./kg podawana 3 razy w tygodniu)	
Masa ciała (kg)	Mediana	Zwykła dawka podtrzymująca:
< 10	100	75-150
10-30	75	60-150
> 30	33	30-100

Dostępne dane kliniczne wskazują, że pacjenci z bardzo niskim początkowym stężeniem hemoglobiny (<6,8 g/dl lub < 4,25 mmol/l) mogą wymagać wyższych dawek podtrzymujących, niż pacjenci, u których początkowe stężenie hemoglobiny było wyższe od 6,8 g/dl lub 4,25 mmol/l.

Dorośli pacjenci poddawani dializie otrzewnowej

Retacrit należy podawać podskórnie lub dożylnie.

Leczenie składa się z dwóch faz:

1. Faza korygowania: Dawka początkowa: 50 j.m./kg mc. 2 razy w tygodniu.
2. Faza podtrzymywania: Dostosowanie dawkowania w celu utrzymania stężenia hemoglobiny na żądanym stężeniu: hemoglobina (Hb) między 10 i 12 g/dl [6,2-7,5 mmol/l]. Dawka podtrzymująca między 25 i 50 j.m./kg mc., podawana 2 razy w tygodniu w 2 równych dawkach.

Pacjenci dorośli z niewydolnością nerek jeszcze nie leczeni dializą

Retacrit należy podawać podskórnie lub dożylnie.

Leczenie składa się z dwóch faz:

1. Faza korygowania: Dawka początkowa 50 j.m./kg mc. podawana 3 razy w tygodniu, po której w razie konieczności następuje zwiększenie dawki w krokach po 25 j.m./kg mc. (3 razy w tygodniu), aż do osiągnięcia pożądanej wartości docelowej (zwiększenie należy przeprowadzić w interwałach długości co najmniej czterech tygodni).
2. Faza podtrzymywania: Dostosowanie dawkowania w celu utrzymania stężenia hemoglobiny na żądanym stężeniu: hemoglobina (Hb) między 10 i 12 g/dl [6,2-7,5 mmol/l]. Dawka podtrzymująca między 17 i 33 j.m./kg mc. podawana 3 razy w tygodniu.

Nie wolno podawać dawki większej niż 200 j.m./kg mc., 3 razy na tydzień.

Leczenie pacjentów z niedokrwistością w przebiegu chemioterapii

U pacjentów z niedokrwistością (tj. stężenie hemoglobiny ≤ 10 g/dl (6.2 mmol/l) Retacrit należy podawać drogą podskórną. Objawy i następstwa niedokrwistości mogą różnić się w zależności od wieku, płci i ogólnego nasilenia choroby; wymagane jest przeprowadzenie przez lekarza oceny

przebiegu choroby i stanu klinicznego danego pacjenta.

Ze względu na zmienność między poszczególnymi pacjentami, sporadycznie u poszczególnych pacjentów można obserwować uzyskanie stężenia powyżej lub poniżej docelowego stężenia hemoglobiny. Zmienność stężenia hemoglobiny należy korygować poprzez dostosowanie dawki, z uwzględnieniem docelowego zakresu stężeń od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać utrzymywania stężenia hemoglobiny na poziomie ponad 12 g/dl (7,5 mmol/l); wskazówki dotyczące właściwej modyfikacji dawki przy wstąpieniu stężeń hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l) podano poniżej. Należy unikać zwiększania stężenia hemoglobiny o ponad 2 g/dl (1,25 mmol/l) w okresie czterech tygodni. Jeśli do tego dojdzie, należy odpowiednio zmodyfikować dawkę, zgodnie z podanymi zaleceniami.

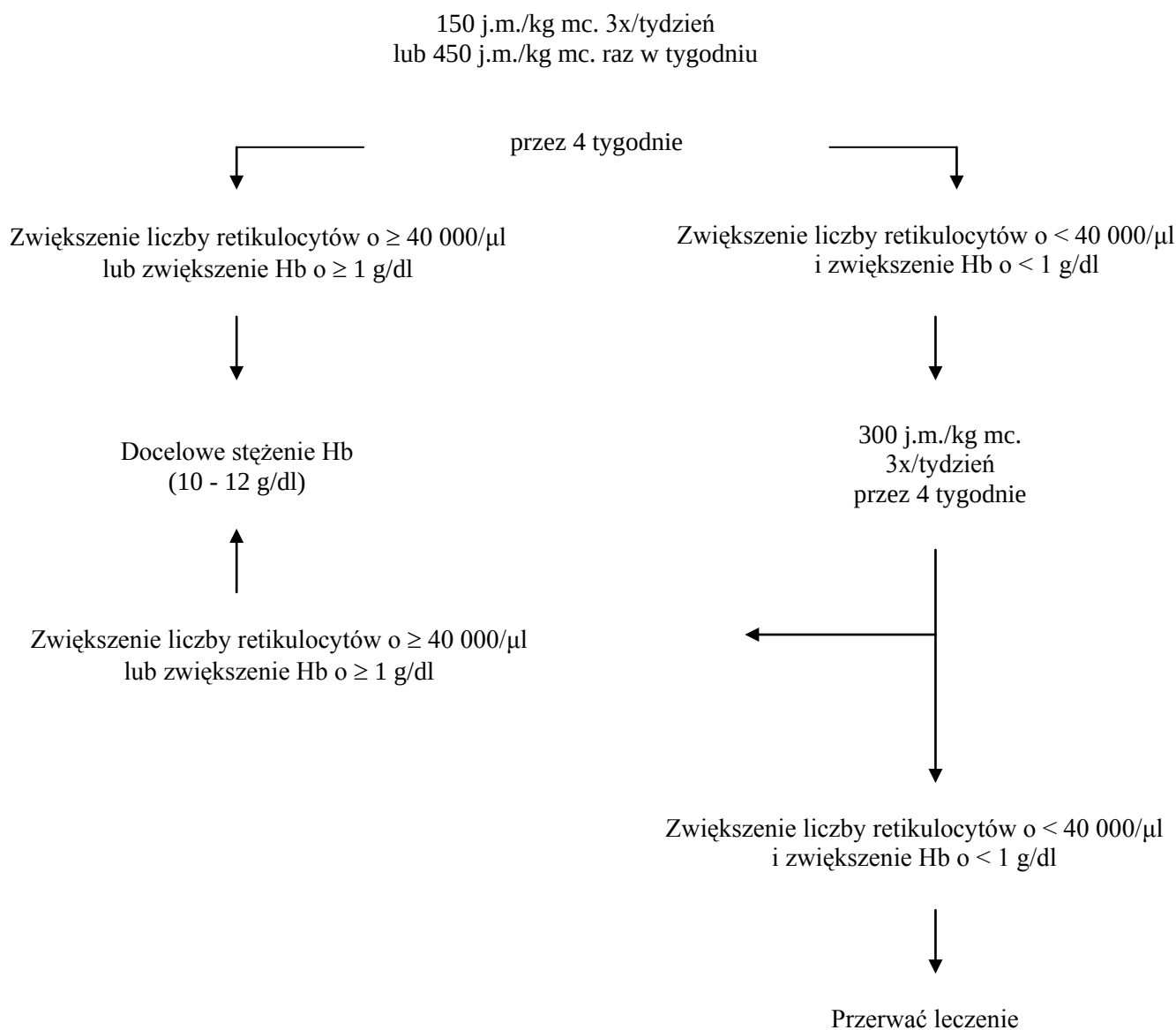
Należy ściśle monitorować pacjentów, aby zapewnić, że do kontroli objawów niedokrwistości stosowana jest najmniejsza zatwierdzona dawka Retacrit.

Leczenie Retacrit należy kontynuować przez miesiąc po zakończeniu chemioterapii.

Dawka początkowa wynosi 150 j.m./kg mc. ciała, podawana podskórnie 3 razy w tygodniu. Alternatywnie, Retacrit można podawać podskórnie raz w tygodniu w dawce początkowej 450 j.m./kg mc..

Jeśli po 4 tygodniach leczenia stężenie hemoglobiny wzrosło o co najmniej 1 g/dl (0,62 mmol/l) lub zwiększa się liczba retikulocytów o $\geq 40\,000$ komórek/ μ l ponad wartość wyjściową, dawka powinna pozostać na stężenie 150 j.m./kg podawanych 3 razy w tygodniu, lub na stężenie 450 j.m./kg raz w tygodniu. Jeśli zwiększenie stężenia hemoglobiny jest mniejsze niż 1 g/dl ($< 0,62$ mmol/l), a liczba retikulocytów wzrosła o mniej niż 40 000 komórek/ μ l ponad wartość wyjściową, należy zwiększyć dawkę do 300 j.m./kg mc. podawanych 3 razy w tygodniu. Jeśli po kolejnych 4 tygodniach podawania 300 j.m./kg mc. 3 razy w tygodniu stężenie hemoglobiny wzrosło o 1 g/dl (0,62 mmol/l) albo więcej, lub liczba retikulocytów powyżej wzrosła o 40 000 komórek/ μ l lub więcej, dawka powinna pozostać na stężenie 300 j.m./kg mc. podawanych 3 razy w tygodniu. Jeśli jednak stężenie hemoglobiny zwiększy się o mniej niż 1 g/dl ($< 0,62$ mmol/l), zaś liczba retikulocytów wzrosła o mniej niż 40 000 komórek/ μ l ponad wartość wyjściową, uzyskanie odpowiedzi jest mało prawdopodobne i należy przerwać podawanie leku.

Zalecany sposób dawkowania przedstawia poniższy schemat:



Po osiągnięciu celu terapeutycznego u danego pacjenta należy zmniejszyć dawkę o 25% do 50%, aby utrzymać stężenie hemoglobiny na tym poziomie. Należy rozważyć odpowiednie dostosowanie wielkości dawki.

Dostosowanie dawki

Przy szybkości zwiększania stężenia hemoglobiny większej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) w ciągu miesiąca, należy zmniejszyć dawkę Retacrit o ok. 25 do 50%. Jeśli stężenie hemoglobiny przewyższa 12 g/dl (7,5 mmol/l), leczenie należy przerwać, póki stężenie nie spadnie do 12 g/dl (7,5 mmol/l) lub niżej, a następnie podjąć ponownie leczenie podając dawkę Retacrit o 25% niższą od poprzedniej dawki.

Leczenie pacjentów dorosłych zakwalifikowanych do zabiegu chirurgicznego z zastosowaniem autotransfuzji

Retacrit należy podawać drogą dożylną.

W przypadku pobierania krwi, Retacrit należy podać po zakończeniu procedury pobierania krwi.

Pacjenci z łagodną niedokrwistością (wartość hematokrytu 33-39%), wymagającą wcześniejszego podania 4 lub więcej jednostek krwi, powinni być leczeni Retacrit w dawce 600 j.m./kg masy ciała, podawanej 2 razy w tygodniu przez 3 tygodnie przed zabiegiem chirurgicznym.

Wszyscy pacjenci otrzymujący Retacrit powinni otrzymywać odpowiednie uzupełnienie żelaza (np. doustne podawanie dawki 200 mg żelaza pierwiastkowego na dobę) przez cały czas leczenia. Uzupełnienie żelaza należy rozpocząć możliwie szybko, nawet kilka tygodni przed rozpoczęciem procedury pobierania autologicznych krwinek, aby osiągnąć duży zapas żelaza przed rozpoczęciem podawania Retacrit.

Leczenie pacjentów dorosłych zakwalifikowanych do dużych operacji ortopedycznych w trybie planowym

Retacrit należy podawać drogą podskórną.

Dawkę 600 j.m./kg mc. należy podawać raz na tydzień przez trzy tygodnie (dni 21, 14 i 7) przed operacją i w dniu operacji (dzień 0). Jeśli trzeba skrócić czas przygotowania do operacji do poniżej trzech tygodni, należy podawać dawkę 300 j.m./kg mc. raz na dobę przez 10 kolejnych dni przed operacją, w dniu operacji i przez cztery dni po operacji. Jeśli w badaniach hematologicznych w okresie przedoperacyjnym stężenie hemoglobiny osiągnie wartość 15 g/dl lub większą, podawanie produktu Retacrit należy przerwać i nie podawać kolejnych dawek.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Retacrit należy wyrównać niedobór żelaza. Dodatkowo, w trakcie leczenia produktem Retacrit wszyscy pacjenci powinni otrzymywać właściwą suplementację żelaza (np. doustnie 200 mg żelaza Fe²⁺ na dobę). Jeśli to możliwe, w celu uzyskania odpowiednich zapasów żelaza uzupełnianie żelaza należy rozpocząć przed leczeniem produktem Retacrit.

Sposób podawania

Instrukcja postępowania z produktem leczniczym przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Podawanie dożylnie

Dawkę należy podawać przez co najmniej 1-5 minut, w zależności od wielkości całej dawki. U pacjentów poddawanych hemodializie, można podać dużą jednorazową dawkę w trakcie sesji dializy poprzez odpowiedni wlot dożylny w linii dializowania. Alternatywnie, wstrzyknięcia można dokonać na zakończenie sesji dializy poprzez przetokę w drenach dochodzących do igły, po czym należy podać 10 ml roztworu chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%), aby przepłukać dreny i zapewnić wprowadzenie produktu do systemu krążenia.

Wolniejsze wstrzykiwanie zaleca się u pacjentów, którzy reagują na leczenie pojawieniem się objawów grypopodobnych.

Leku Retacrit nie należy podawać w infuzji dożylny.

Leku Retacrit nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi (patrz punkt 6.2).

Podawanie podskórne

Ogólnie rzecz biorąc, nie należy przekraczać maksymalnej objętości 1 ml na jedno wstrzyknięcie. W przypadku większych objętości, należy dokonać wstrzyknięcia w więcej niż jednym miejscu.

Zastrzyki aplikuje się w kończyny oraz przednią ścianę jamy brzusznej.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Pacjentom, u których leczenie dowolną erytropoetyną prowadzi do wybiórczej aplazji czerwonych krwinek (PRCA – *Pure Red Cell Aplasia*), nie wolno podawać Retacrit ani żadnej innej erytropoetyny (patrz punkt 4.4).
- Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze.
- Podawanie preparatu 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 stwierdzoną w wywiadzie.
- We wskazaniu do dużych operacji ortopedycznych produkt jest przeciwwskazany u pacjentów z zaawansowaną chorobą tętnic wieńcowych, obwodowych, szyjnych lub mózgowych, w tym u chorych ze świeżym zawałem serca lub epizodem mózgowo-naczyniowym.
 - Pacjenci, którzy z jakiegokolwiek powodu nie mogą otrzymywać odpowiedniej profilaktyki przeciwzakrzepowej.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Informacje ogólne

Podobnie jak u wszystkich pacjentów otrzymujących erytropoetynę, może pojawić się wzrost ciśnienia krwi w trakcie leczenia za pomocą Retacrit. U wszystkich pacjentów nigdy nie leczonych epoetyną jak też u pacjentów poddanych leczeniu wstępnemu należy ściśle monitorować i odpowiednio kontrolować ciśnienie krwi przed rozpoczęciem, w chwili rozpoczęcia oraz w trakcie leczenia za pomocą Retacrit. Może zająć konieczność wprowadzenia dodatkowego leczenia przeciw nadciśnieniu lub zwiększenia już prowadzonego leczenia przeciw nadciśnieniu. Jeśli ciśnienie krwi nie poddaje się kontroli, należy przerwać podawanie Retacrit.

Retacrit należy również stosować ostrożnie u pacjentów z padaczką oraz przewlekłą niewydolnością wątroby.

Podczas leczenia erytropoetyną 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.

Wszelkie inne przyczyny niedokrwistości (niedobór żelaza, hemoliza, utrata krwi, niedobory witaminy B₁₂ lub soli kwasu foliowego) powinny zostać wzięte pod uwagę i poddane leczeniu przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia za pomocą Retacrit. W większości przypadków, jednocześnie ze zwiększeniem wartości hematokrytu występuje zmniejszenie stężenia ferrytyny w surowicy. Aby zapewnić optymalną reakcję na erytropoetynę, należy zapewnić odpowiednie zapasy żelaza:

- uzupełnienie żelaza, np. zaleca się podawanie doustne 200-300 mg/dobę (100-200 mg/dobę u dzieci) u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, u których stężenie ferrytyny w surowicy wynosi poniżej 100 ng/ml
- zaleca się doustne podawanie 200-300 mg żelaza /dobę u wszystkich pacjentów chorych na nowotwory, u których wysycenie transferyny wynosi poniżej 20%.

Wszystkie te dodatkowe czynniki związane z niedokrwistością należy dokładnie rozważyć przy podejmowaniu decyzji o zwiększeniu dawki erytropoetyny u pacjentów chorych na nowotwory.

Jeśli wystąpi paradoksalne zmniejszenie stężenia hemoglobiny i ciężka niedokrwistość połączona ze zmniejszeniem liczby retikulocytów, należy przerwać leczenie epoetyną i wykonać badanie na obecność przeciwciał przeciw erytropoetynie. Zgłaszano przypadki występowania takich przeciwciał u pacjentów z zapaleniem wątroby typu C, leczonych jednocześnie interferonem i rybawiryną oraz epoetynami. Nie jest zatwierdzone wskazanie do stosowania epoetyn w przypadku niedokrwistości występującej w przebiegu zapalenia wątroby typu C.

W celu poprawy kontroli stosowania czynników stymulujących erytropoezę (ESA, ang. *Erythropoiesis Stimulating Agents*), w dokumentacji pacjenta należy wyraźnie odnotować nazwę przepisanego czynnika stymulującego erytropoezę (ESA).

Podczas przygotowania do zabiegów chirurgicznych zawsze trzeba przestrzegać dobrych praktyk zarządzania zasobami krwi.

Ten produkt leczniczy zawiera fenyloalaninę, która może być szkodliwa dla osób chorych na fenylketonurię.

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, tzn. zasadniczo jest "wolny od sodu".

Pacjenci zakwalifikowani do dużych operacji ortopedycznych w trybie planowym

U pacjentów zakwalifikowanych do dużych operacji ortopedycznych w trybie planowym, przed rozpoczęciem leczenia produktem Retacrit należy ustalić przyczynę niedokrwistości i jeśli to możliwe wdrożyć odpowiednie leczenie.

W tej populacji może występować ryzyko incydentów zakrzepowych i należy starannie rozważyć tę możliwość wobec korzyści wynikających z leczenia.

Pacjenci powinni otrzymywać odpowiednią profilaktykę przeciwzakrzepową, ponieważ u chorych poddawanych zabiegom operacyjnym mogą wystąpić zaburzenia zakrzepowe i naczyniowe, zwłaszcza u osób z istniejącymi chorobami sercowo-naczyniowymi. Ponadto należy podjąć szczególne środki ostrożności u pacjentów ze skłonnością do rozwoju zakrzepicy żył głębokich. Również u pacjentów z wyjściowym stężeniem hemoglobiny > 13 g/dl nie można wykluczyć, że leczenie produktem Retacrit może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem zaburzeń zakrzepowych w okresie pooperacyjnym. Z tego względu leku nie należy stosować u pacjentów z wyjściowym stężeniem hemoglobiny > 13 g/dl.

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek

Stężenie hemoglobiny

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek podtrzymywane stężenie hemoglobiny nie powinno przekroczyć górnej granicy docelowego stężenia hemoglobiny, zgodnie z zaleceniami w punkcie 4.2. W badaniach klinicznych obserwowano zwiększone ryzyko zgonu, poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych lub zdarzeń naczyniowo-mózgowych, w tym udaru mózgu, przy podawaniu ESA do uzyskania docelowego stężenia hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrolowane badania kliniczne nie wykazały istotnych korzyści związanych z podawaniem epoetyn przy stężeniu hemoglobiny przekraczającym stężenie wymagane do opanowania objawów niedokrwistości i uniknięcia przetoczenia krwi.

Należy regularnie oznaczać stężenie hemoglobiny aż do chwili jego ustabilizowania, a później pomiary należy wykonywać okresowo. Aby zminimalizować ryzyko zwiększenia nadciśnienia lub pogorszenia nadciśnienia, szybkość zwiększania stężenia hemoglobiny powinna wynosić w przybliżeniu 1 g/dl (0,62 mmol/l) na miesiąc i nie powinna przekraczać 2 g/dl (1,25 mmol/l) na miesiąc.

Pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek leczonych produktem Retacrit podawanym drogą podskórną należy regularnie obserwować, czy nie wystąpi zmniejszenie skuteczności, zdefiniowane jako brak lub zmniejszenie reakcji na leczenie u pacjentów, którzy uprzednio reagowali na takie leczenie. Taki stan charakteryzuje się utrzymującym się zmniejszeniem stężenia hemoglobiny, zamiast jej zwiększenia, co powinno występować podczas podawania produktu Retacrit.

Wobec braku reakcji na leczenie erytropoetyną należy zidentyfikować czynniki sprawcze. Obejmują one: niedobór żelaza, soli kwasu foliowego lub witaminy B₁₂; zatrucie glinem; współistniejące infekcje; stany zapalne lub urazowe; utajoną utratę krwi; hemolizę oraz zwłóknienie szpiku kostnego z dowolnych przyczyn.

Bardzo rzadko opisywano przypadki wybiórczej aplazji czerwonych krwinek (PRCA) wywołanej obecnością przeciwciał u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, którym podawano erytropoetynę drogą podskórną. U pacjentów, u których występuje gwałtowny spadek skuteczności, definiowany przez obniżenie stężenia hemoglobiny (1-2 g/dl w ciągu miesiąca) oraz zwiększone zapotrzebowanie na transfuzje, należy zmierzyć liczbę retikulocytów i zbadać typowe przyczyny braku reakcji (np. niedobory żelaza, soli kwasu foliowego lub witaminy B₁₂, zatrucie glinem, infekcja lub stan zapalny, utrata krwi i hemoliza). Jeśli przyczyna nie zostanie ustalona, należy rozważyć

badanie szpiku, konieczne w diagnozowaniu PRCA.

Jeśli zdiagnozowana zostanie PRCA, należy natychmiast przerwać leczenie za pomocą Retacrit i rozważyć przeprowadzenie badań na obecność przeciwciał skierowanych przeciwko erytropoetynom. U tych pacjentów nie należy zamieniać leku na inny, ponieważ przeciwciała skierowane przeciwko erytropoetynom reagują krzyżowo z innymi erytropoetynami. Należy wykluczyć inne przyczyny PRCA i wszcząć odpowiednie leczenie.

Zaleca się regularną kontrolę liczby retikulocytów w celu wykrycia możliwego pojawienia się braku skuteczności u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerkową.

W pojedynczych przypadkach zaobserwowano hiperkaliemię. U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerkową korekta niedokrwistości może prowadzić do zwiększenia apetytu oraz zwiększonego przyjmowania potasu i białek. Może zająć konieczność okresowego dostosowania zaleceń dot. dializy, w celu zachowania stężenia mocznika, kreatyniny i potasu w żądanym przedziale. U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek należy kontrolować stężenie elektrolitów w osoczu. Jeśli podczas leczenia wykryte zostanie wysokie (lub rosnące) stężenie potasu w osoczu, należy rozważyć przerwanie podawania erytropoetyny do czasu uzyskania normalizacji stężenia (skorygowania hiperkaliemii).

W związku ze zwiększeniem wartości hematokrytu w trakcie leczenia erytropoetyną, często niezbędne jest zwiększenie dawki heparyny podczas hemodializy. Nieodpowiednia dawka heparyny może prowadzić do niedrożności systemu dializacyjnego.

Informacje dostępne do tej chwili wskazują, że korekta niedokrwistości za pomocą erytropoetyny u pacjentów dorosłych z niewydolnością nerek, którzy jeszcze nie są poddawani dializie, nie powoduje zwiększenia tempa nasilania się niewydolności nerek.

Dorośli pacjenci z objawową niedokrwistością poddawani chemioterapii z powodu choroby nowotworowej

Podczas oceny, czy leczenie Retacrit jest odpowiednie (ryzyko konieczności poddania pacjenta transfuzji) u pacjentów poddawanych chemioterapii z powodu choroby nowotworowej, należy wziąć pod uwagę 2-3 tygodniowe opóźnienie między podaniem erytropoetyny a wywołanym erytropoetyną pojawieniem się krwinek czerwonych.

Należy ściśle monitorować stężenie hemoglobiny aż do chwili jego ustabilizowania, a później pomiary należy wykonywać okresowo. Jeśli szybkość zwiększania stężenia hemoglobiny przekracza 2 g/dl (1,25 mmol/l) na miesiąc, lub stężenie hemoglobiny przekracza 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy przeprowadzić dostosowanie dawkowania ściśle według wskazań wyszczególnionych w punkcie 4.2, w celu zminimalizowania zagrożenia powikłaniami zakrzepowymi (patrz punkt 4.2).

Ponieważ zaobserwowano zwiększoną częstość naczyniowych zdarzeń zakrzepowych (ang. TVE) u pacjentów z nowotworem, otrzymujących czynnik erytropoetynowy (patrz punkt 4.8), należy starannie zważyć to ryzyko i korzyści wynikające z leczenia Retacrit, szczególnie w przypadku pacjentów z nowotworem, u których ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowych jest podwyższone, np. z powodu otyłości lub naczyniowych zdarzeń zakrzepowych stwierdzonych w wywiadzie (np. zakrzepica żył głębokich lub zator tętnicy płucnej).

Pacjenci dorośli przygotowujący do zabiegu chirurgicznego z zastosowaniem autotransfuzji

Należy uwzględnić wszystkie specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności związane z procedurami przedoperacyjnymi autologicznych przetoczeń krwi, szczególnie z przetoczeniami uzupełniającymi ubytek krwi.

Działanie leku na rozwój nowotworu

Epoetyny są czynnikami wzrostu, które przede wszystkim stymulują wytwarzanie krwinek czerwonych. Receptory erytropoetyny mogą występować na powierzchni wielu różnych komórek nowotworowych. Podobnie jak przy wszystkich czynnikach wzrostu, istnieje obawa, że epoetyny mogą pobudzać wzrost różnych nowotworów złośliwych. W kilku kontrolowanych badaniach klinicznych nie wykazano, by epoetyny korzystnie wpływały na całkowite przeżycie lub zmniejszenie ryzyka rozwoju guza u pacjentów z niedokrwistością i z nowotworem.

W kilku kontrolowanych badaniach klinicznych, w których epoetyny podawane były chorym na różne typy częstych nowotworów, takie jak rak płaskonabłonkowy regionu głowy i szyi, rak płuca oraz rak sutka, obserwowano niewyjaśniony wzrost śmiertelności.

W kontrolowanych badaniach klinicznych zastosowanie epoetyny alfa i innych czynników pobudzających erytropoezę wykazano:

- skrócenie czasu do progresji raka u pacjentów z zaawansowanym rakiem regionu głowy i szyi leczonych radioterapią przy podawaniu leku do uzyskania stężenia docelowego hemoglobiny przekraczającego 14 g/dl (8,7 mmol/l),
- skrócenie całkowitego przeżycia i zwiększenie liczby zgonów związane z progresją choroby po 4 miesiącach u pacjentów z rakiem piersi z przerzutami leczonych chemioterapią przy podawaniu leku do uzyskania stężenia docelowego hemoglobiny przekraczającego 12 - 14 g/dl (7,5 - 8,7 mmol/l),
- zwiększenie ryzyka zgonu przy podawaniu leku do uzyskania stężenia docelowego hemoglobiny 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacjentów z aktywnym nowotworem złośliwym nie leczonym chemioterapią ani radioterapią. W tej populacji pacjentów nie ma wskazań do stosowania czynników pobudzających erytropoezę.

Biorąc pod uwagę powyższe kwestie, w niektórych sytuacjach preferowaną metodą leczenia niedokrwistości u pacjentów z rakiem powinna być transfuzja krwi. Decyzję o zastosowaniu rekombinowanej erytropoetyny należy podjąć po ocenie korzyści i ryzyka dla danego pacjenta, a także biorąc pod uwagę konkretny kontekst kliniczny. Czynniki, które należy rozważyć w tej ocenie, obejmują rodzaj nowotworu i jego stopień zaawansowania, nasilenie niedokrwistości, przewidywaną długość życia, środowisko, w którym pacjent jest leczony oraz preferencje pacjenta (patrz punkt 5.1).

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Brak dowodów potwierdzających wpływ erytropoetyny na metabolizm innych produktów leczniczych.

Istnieje jednak możliwość interakcji z innymi produktami leczniczymi, ponieważ cyklosporyna wiązana jest przez eryocyty. Jeśli erytropoetyna stosowana jest równocześnie z cyklosporyną, należy kontrolować stężenie cyklosporyny we krwi pacjenta i dostosować dawki cyklosporyny odpowiednio do wzrastających wartości hematokrytu.

Brak danych wskazujących na interakcję pomiędzy epoetyną alfa i G-CSF (czynnik stymulujący powstawanie granulocytów) lub GM-CSF (czynnik stymulujący powstawanie granulocytów i makrofagów) pod względem różnicowania hematologicznego lub proliferacji komórek guza uzyskanych drogą biopsji, ocenianych w badaniach *in vitro*.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Nie przeprowadzono odpowiednich, dobrze kontrolowanych badań u kobiet ciężarnych. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). W związku z tym, erytropoetynę należy stosować w okresie ciąży i laktacji jedynie wtedy, kiedy potencjalne korzyści związane z podawaniem leku przeważają nad ryzykiem dla płodu.

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

Retacrit nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów

mechanicznych i obsługiwaną urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Retacrit jest biologicznym produktem leczniczym. Dane uzyskane w badaniach klinicznych nad Retacrit są zgodne z profilem bezpieczeństwa innych erytropoetyn dopuszczonych do użytku. Na podstawie wyników badań klinicznych nad innymi erytropoetynami dopuszczonymi do użytku, szacuje się, że u około 8% pacjentów leczonych erytropoetyną wystąpią objawy niepożądane. Objawy niepożądane podczas leczenia erytropoetyną obserwuje się głównie u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek lub z chorobą nowotworową i są to najczęściej: zależne od dawki podwyższenie ciśnienia tętniczego krwi oraz bóle głowy. Może wystąpić przełom nadciśnieniowy z objawami typu encefalopatii. Należy zwrócić uwagę na nagłe kłujące bóle głowy o typie migreny, które mogą być sygnałem ostrzegawczym.

U pacjentów otrzymujących leki erytropoetyczne, opisywano zakrzepowe zdarzenia naczyniowe, takie jak niedokrwienie mięśnia sercowego, zawał serca, epizody naczyniomózgowe (krwotok mózgowy i udar mózgu), przemijające napady niedokrwienne, zakrzepica żył głębokich, zakrzepica tętnicza, zatory płucne, tętniaki, zakrzepica naczyń siatkówki i wykrzepianie w sztucznej nerce.

Erytroblastopenia (PRCA) zależna od przeciwciał była opisywana po miesiącach lub latach leczenia epoetyną alfa. U większości tych pacjentów stwierdzono przeciwciała przeciwko erytropoetynom (patrz punkty 4.3 i 4.4).

W tym punkcie częstość występowania działań niepożądanych zdefiniowano następująco: bardzo często (>1/10); często (>1/100 do <1/10); niezbyt często (>1/1000 do <1/100); rzadko (>1/10 000 do <1/1000); bardzo rzadko (<1/10 000); częstość nieznana (nie można ocenić częstości na podstawie dostępnych danych);

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo rzadko	Małopłytkowość (patrz punkt 4.4)
	Nie znana	Erytroblastopenia zależna od przeciwciał (PRCA)
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Reakcje nadwrażliwości
	Bardzo rzadko	Reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Zawroty głowy (u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek), ból głowy (u pacjentów z nowotworami)
	Często	Zawroty głowy (u pacjentów z nowotworami), ból głowy (u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek), udar mózgu
	Niezbyt często	Krwotok mózgowy
	Nie znana	Zawał mózgu, przemijające napady niedokrwienne, encefalopatia z powodu przełomu nadciśnieniowego
Zaburzenia oka	Nie znana	Zakrzepica naczyń siatkówki
Zaburzenia serca	Nie znana	Niedokrwienie mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe	Często	Zakrzepica żył głębokich (u pacjentów z nowotworami)
	Nie znana	Tętniaki, zakrzepica naczyń

		tętnicznych, zakrzepica żył głębokich (u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek), przełom nadciśnieniowy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Zator płucny (u pacjentów z nowotworami)
	Nie znana	Zator płucny (u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Nieswoiste wysypki skórne
	Bardzo rzadko	Obrzęk naczynioruchowy
	Nie znana	Świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból stawów (u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek)
	Często	Ból stawów (u pacjentów z nowotworami)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Objawy podobne do grypy (u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek), osłabienie (u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek), uczucie zmęczenia (u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek)
	Często	Objawy podobne do grypy (u pacjentów z nowotworami), osłabienie (u pacjentów z nowotworami), uczucie zmęczenia (u pacjentów z nowotworami)
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Często	Zakrzepy powstające w sztucznej nerce

Pacjenci dorośli i pediatryczni poddawani hemodializie, pacjenci dorośli poddawani dializie otrzewnowej i pacjenci dorośli z niewydolnością nerek nie poddawani jeszcze dializoterapii

Najczęstszym działaniem niepożądanym podczas leczenia epoetyną alfa jest zależne od dawki zwiększenie ciśnienia tętniczego lub nasilenie istniejącego nadciśnienia. Zwiększenie ciśnienia tętniczego można kontrolować lekami. Ponadto zaleca się monitorowanie ciśnienia tętniczego, szczególnie na początku leczenia. W pojedynczych przypadkach u pacjentów z prawidłowym lub niskim ciśnieniem tętniczym krwi obserwowano również następujące reakcje: przełom nadciśnieniowy z objawami typu encefalopatii (np. bóle głowy i stan splątania) i uogólnione drgawki toniczno-kloniczne, wymagające natychmiastowej opieki lekarskiej i intensywnej opieki medycznej. Należy zwrócić szczególną uwagę na nagłe kłujące bóle głowy o typie migreny, które mogą być sygnałem ostrzegawczym.

Mogą powstawać zakrzepy w obrębie przetoki tętniczo-żylniej, zwłaszcza u pacjentów z tendencją do hipotonii lub z powikłaniami przetoki tętniczo-żylniej (np. zwężenia, tętniaki, itd.). U tych pacjentów zaleca się wczesną kontrolę przetoki i profilaktykę przeciwzakrzepową, np. przez podawanie kwasu acetylosalicylowego.

Pacjenci dorośli z nowotworem i objawową niedokrwistością leczeni chemioterapią

U pacjentów leczonych epoetyną alfa może wystąpić nadciśnienie tętnicze, więc należy ściśle kontrolować stężenie hemoglobiny i ciśnienie tętnicze krwi.

U pacjentów otrzymujących leki erytropoetyczne obserwowano zwiększoną częstość występowania zakrzepowych zdarzeń naczyniowych (patrz punkt 4.4 i punkt 4.8 - Ogólne).

Pacjenci przygotowujący do zabiegów chirurgicznych

Niezależnie od leczenia erytropoetyną, u pacjentów poddawanych zabiegowi chirurgicznemu mogą wystąpić powikłania zakrzepowe i naczyniowe, szczególnie u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego po wielokrotnych zabiegach upuszczania krwi. Dlatego u takich pacjentów należy przeprowadzić rutynowe przetoczenie uzupełniające ubytek krwi.

U pacjentów z wyjściowym stężeniem hemoglobiny > 13 g/dl nie można wykluczyć, że leczenie produktem Retacrit może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem naczyniowych zdarzeń zakrzepowych w okresie pooperacyjnym.

4.9 Przedawkowanie

Przedział terapeutyczny erytropoetyny jest bardzo szeroki. Przedawkowanie erytropoetyny może wywołać skutki będące przedłużeniem skutków farmakologicznych hormonu. Można dokonać upuszczenia krwi w razie zbyt wysokiego stężenia hemoglobiny. Należy zapewnić dodatkową opiekę wspomagającą w razie konieczności.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w niedokrwistości, erytropoetyna
Kod ATC: B03XA01

Retacrit jest biopodobnym produktem leczniczym. Szczegółowe informacje są dostępne na stronie internetowej European Medicines Agency: <http://www.ema.europa.eu>.

Erytropoetyna jest glikoproteiną, która – jako czynnik stymulujący mitozę oraz hormon odpowiedzialny za różnicowanie się komórek – pobudza tworzenie się erytrocytów z komórek prekursorowych przedziału hemocytoblastu.

Pozorna masa cząsteczkowa erytropoetyny wynosi 32 000 – 40 000 daltonów. Część białkowa cząsteczki odpowiada za ok. 58% całkowitej masy cząsteczkowej i składa się ze 165 aminokwasów. Cztery łańcuchy węglowodanowe łączą się z białkiem przez trzy wiązania N-glikozydowe i jedno wiązanie O-glikozydowe. Epoetyna zeta ma identyczną sekwencję aminokwasów i skład węglowodanowy jak endogenna ludzka erytropoetyna, izolowana z moczu chorych na niedokrwistość.

Skuteczność biologiczną erytropoetyny wykazano w wielu modelach zwierzęcych *in vivo* (na szczurach zdrowych i z niedokrwistością oraz na myszach z polycytemią). Po podaniu erytropoetyny zwiększa się liczba erytrocytów, stężenie hemoglobiny i liczba retikulocytów, a także zwiększa się wbudowywanie żelaza ⁵⁹Fe.

In vitro, po inkubacji z erytropoetyną, wykazano zwiększenie wbudowywania ³H-tymidyny do erytroidalnych komórek jądrzastych śledziony (w hodowli komórek śledziony mysiej). W badaniach na hodowlach komórek szpiku ludzkiego można było wykazać, że erytropoetyna swoiście pobudza wytwarzanie krwinek czerwonych i nie wywiera wpływu na powstawanie krwinek białych. Nie było możliwe wykazanie, aby erytropoetyna działała cytotoksycznie na komórki szpiku kostnego.

Jak w przypadku innych krwiotwórczych czynników wzrostu, wykazano *in vitro* pobudzające właściwości erytropoetyny wobec komórek śródbłonna.

721 pacjentów chorych na nowotwór, otrzymujących chemioterapię bez platyny objęto trzema

badaniami kontrolowanymi placebo, w tym 389 pacjentów ze złośliwymi nowotworami hematologicznymi (221 – szpiczak mnogi, 144 – chłoniak nieziarniczy i 24 inne złośliwe nowotwory hematologiczne) oraz 332 pacjentów z nowotworami litymi (172 – nowotwory piersi, 64 – nowotwory ginekologiczne, 23 – nowotwory płuc, 22 – nowotwory prostaty, 21 – nowotwory żołądkowo-jelitowe i 30 innych odmian nowotworów). Dwa duże badania otwarte objęły 2697 pacjentów chorych na nowotwory i otrzymujących chemioterapię bez platyny, w tym 1895 z nowotworami litymi (683 – nowotwory piersi, 260 – nowotwory płuc, 174 – nowotwory ginekologiczne, 300 – nowotwory żołądkowo-jelitowe i 478 innych odmian nowotworów) i 802 pacjentów z nowotworami hematologicznymi.

Prospektywne, randomizowane, kontrolowane placebo badanie, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby na 375 pacjentach z niedokrwistością, chorych na różne formy nowotworów (z wyjątkiem nowotworów złośliwych pochodzenia szpikowego) wykazało znaczącą redukcję następstw związanych z niedokrwistością (np. zmęczenie, obniżenie energii oraz ruchliwości), mierzonych za pomocą następujących instrumentów i skal: ogólna skala Funkcjonalnej Oceny Leczenia Nowotworów - Niedokrwistość (ang. FACT-An), podskala FACT-An - Osłabienie oraz Liniowa Skala Analogowa Nowotworów (ang. CLAS). Dwa inne, mniejsze badania randomizowane i kontrolowane placebo nie wykazały znaczącej poprawy parametrów jakości życia, odpowiednio, na skalach EORTC-QLQ-C30 oraz CLAS.

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

Przeżywalność i progresję nowotworu badano w pięciu kontrolowanych badaniach klinicznych obejmujących 2833 pacjentów, z czego cztery badania prowadzono metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolą stosującą placebo, natomiast jedno badanie było badaniem otwartym. Badania obejmowały zarówno pacjentów leczonych chemioterapią (dwa badania) jak i oceniały populację pacjentów, u których nie ma wskazań do stosowania czynników pobudzających erytropoezę: niedokrwistość u pacjentów z nowotworem nieotrzymujących chemioterapii i pacjenci z nowotworem głowy i szyi leczeni radioterapią. Docelowe stężenie hemoglobiny w dwóch badaniach wynosiło > 13 g/dl; w pozostałych trzech badaniach wynosiło 12 - 14 g/dl. W badaniu otwartym nie wykazano różnicy pod względem całkowitej przeżywalności pacjentów leczonych rekombinowaną erytropoetyną ludzką w porównaniu do grupy kontrolnej. W czterech badaniach kontrolowanych placebo, współczynnik ryzyka dla całkowitego przeżycia mieścił się w zakresie od 1,25 do 2,47 na korzyść grup kontrolnych. Badania te wykazały stały, niewyjaśniony, statystycznie istotny wzrost śmiertelności u pacjentów z niedokrwistością związaną z różnymi częstymi nowotworami, którzy byli leczeni rekombinowaną erytropoetyną ludzką, w porównaniu do grupy kontrolnej. Wyniki dotyczące całkowitego przeżycia w tych badaniach nie mogły zostać w zadowalający sposób wyjaśnione różnicami w częstości zakrzepicy i związanych z nią powikłań pomiędzy chorymi otrzymującymi rekombinowaną erytropoetyną ludzką a grupą kontrolną.

Dokonano również systematycznego przeglądu obejmującego ponad 9000 pacjentów z nowotworem, uczestniczących w 57 badaniach klinicznych. Metaanaliza danych dotyczących łącznego przeżycia wykazała wartość punktu estymacji ryzyka względnego równą 1,08 na korzyść grupy kontrolnej (95% CI: 0,99, 1,18; 42 badania i 8167 pacjentów). U pacjentów leczonych rekombinowaną erytropoetyną ludzką stwierdzono zwiększone ryzyko występowania zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (RR 1,67, 95% CI: 1,35, 2,06, 35 badań i 6769 pacjentów). Zwiększone ryzyko występowania zdarzeń zakrzepowo-zatorowych obserwowano u pacjentów z nowotworem leczonych rekombinowaną erytropoetyną ludzką, przy czym nie można wykluczyć niekorzystnego wpływu na całkowite przeżycie. Zakres, w jakim wyniki te mogą dotyczyć podawania rekombinowanej erytropoetyny ludzkiej pacjentom z nowotworem leczonym chemioterapią, w celu uzyskania stężeń hemoglobiny poniżej 13 g/dl, pozostaje niejasny, ponieważ oceniane dane obejmowały tylko kilku pacjentów z taką charakterystyką kliniczną.

Przeprowadzono również analizę u ponad 13 900 pacjentów z rakiem (leczonych chemioterapią, radioterapią, chemioradioterapią lub nie leczonych), którzy uczestniczyli w 53 kontrolowanych

badaniach klinicznych różnych epoetyn. Metaanaliza danych dotyczących całkowitego czasu przeżycia wykazała estymację punktową współczynnika ryzyka 1,06 na korzyść kontroli (95% CI: 1,00, 1,25; 53 badania i 13 933 pacjentów), podczas gdy u pacjentów z rakiem leczonych chemioterapią współczynnik ryzyka całkowitego przeżycia wynosił 1,04 (95% CI: 0,97, 1,11; 38 badań i 10 441 pacjentów). U pacjentów z rakiem leczonych rekombinowaną ludzką erytropoetyną, metaanaliza wykazała również spójnie znaczące zwiększenie względnego ryzyka zdarzeń zakrzepowozatorowych (patrz punkt 4.4).

W randomizowanym badaniu klinicznym, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną stosującą placebo, u 4038 pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek i cukrzycą typu 2., nie poddawanych dializie, oraz ze stężeniem hemoglobiny ≤ 11 g/dL, podawano darbopoetynę alfa w celu osiągnięcia docelowego stężenia hemoglobiny 13 g/dL lub placebo (patrz punkt 4.4). W tym badaniu nie osiągnięto żadnego pierwszorzędowego celu, jakim było wykazanie zmniejszenia ryzyka zgonów z wszystkich przyczyn, chorobowości sercowo-naczyniowej lub schyłkowej choroby nerek (ESRD, ang. *End Stage Renal Disease*). Analiza pojedynczych składowych złożonych punktów końcowych wykazała następujące wartości współczynnika ryzyka (HR, ang. *Hazard Ratio*) (95% CI): zgon 1,05 (od 0,92 do 1,21), udar mózgu 1,92 (od 1,38 do 2,68), zastoinowa niewydolność serca (CHF, ang. *Congestive Heart Failure*) 0,89 (od 0,74 do 1,08), zawał serca (MI, ang. *Myocardial Infarction*) 0,96 (od 0,75 do 1,23), hospitalizacja z powodu niedokrwienia mięśnia serca 0,84 (od 0,55 do 1,27), schyłkowa choroba nerek (ESRD) 1,02 (od 0,87 do 1,18).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Podawanie dożylnie

Pomiar erytropoetyny po wielokrotnym podaniu dożylnym wykazał okres półtrwania równy w przybliżeniu 4 godziny u zwykłych ochotników, oraz nieco przedłużony okres półtrwania u pacjentów z niewydolnością nerek, równy około 5 godzin. U dzieci obserwowano okres półtrwania równy około 6 godzin.

Podawanie podskórne

Po wstrzyknięciu podskórnym, stężenia erytropoetyny w surowicy są znacznie niższe, niż stężenia osiągane po wstrzyknięciu dożylnym. Stężenia te powoli rosną i osiągają wartość szczytową między 12 i 18 godziną po podaniu dawki. Wartość szczytowa zawsze jest znacznie niższa od wartości szczytowej osiąganej przez podawanie dożylnie (ok. 1/20 tej wartości).

Nie występuje nagromadzenie. Stężenia pozostają takie same, bez względu na to, czy pomiar został wykonany 24 godziny po pierwszym wstrzyknięciu, czy 24 godziny po ostatnim wstrzyknięciu.

Trudno ocenić okres półtrwania dla podawania podskórnego. Szacuje się go na 24 godziny. Biodostępność erytropoetyny podawanej podskórnie jest znacznie niższa i wynosi w przybliżeniu 20% w porównaniu do podania dożylnego.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W niektórych przedklinicznych badaniach toksykologicznych na psach i szczurach, ale nie na małpach, leczenie erytropoetyną wiązało się z podklinicznym zwłóknieniem szpiku kostnego (zwłóknienie szpiku kostnego jest znanym powikłaniem przewlekłej niewydolności nerek u ludzi i może być związane z wtórną nadczynnością przytarczyc lub z nieznanymi czynnikami. Częstość występowania zwłóknienia szpiku kostnego nie zwiększyła się w badaniu pacjentów poddawanych hemodializie, których leczono erytropoetyną przez 3 lata, w porównaniu z grupą kontrolną pacjentów poddawanych dializie, którzy nie byli leczeni erytropoetyną).

Badania na zwierzętach wykazały, że erytropoetyna zmniejsza masę płodu, opóźnia kostnienie i zwiększa śmiertelność płodów, gdy podawana jest w dawkach tygodniowych, przekraczających w przybliżeniu 20-krotnie zalecaną dla ludzi dawkę tygodniową. Zmiany te interpretowane są jako wtórne wobec zmniejszonego przyrostu masy ciała matki.

Erytropoetyna nie powodowała żadnych zmian w badaniach mutagenności kultur komórek

bakteryjnych i komórek ssaków, ani w teście mikrojąderkowym przeprowadzanym *in vivo* na myszach. Nie przeprowadzono długotrwałych badań działania rakotwórczego. Istnieją w literaturze sprzeczne doniesienia, dotyczące możliwości działania erytropoetyny jako istotnego czynnika proliferacji nowotworów. Doniesienia te opierają się na wynikach badanych *in vitro* próbek nowotworów ludzkich, ale ich znaczenie kliniczne jest niepewne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Disodu fosforan dwuwodny
Sodu diwodorofosforan dwuwodny
Sodu chlorek
Wapnia chlorek dwuwodny
Polisorbat 20
Glicyna
Leucyna
Izoleucyna
Treonina
Kwas glutaminowy
Feniloalanina
Woda do wstrzykiwań
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)
Kwas solny (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności, produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać ampułkostrzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

W celu ambulatoryjnego podawania leku pacjent może wyjąć produkt z lodówki i przechowywać go w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez jeden okres nie dłuższy niż 3 dni.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułkostrzykawka ze szkła typu I z zamocowaną na stałe stalową igłą i powlekaną teflonem końcówką tłoka.

Każda ampułkostrzykawka zawiera 0,3 ml roztworu do wstrzykiwań.

Każde opakowanie zawiera 1 lub 6 ampułkostrzykawkę.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Instrukcje stosowania Retacrit:

1. Po wyjęciu z opakowania konturowego (blistra) jednej ampułkostrzykawkę, należy sprawdzić czy roztwór jest przezroczysty, bezbarwny i bez widocznych cząstek.

2. Zdjąć kapturek ochronny z igły strzykawki i usunąć powietrze ze strzykawki i z igły przez ustawienie strzykawki w pozycji pionowej i delikatne naciśnięcie tłoka w górę.
3. Strzykawka jest teraz gotowa do użycia.

Nie wolno używać Retacrit, jeśli:

- blister nie jest szczelny lub został w jakikolwiek sposób uszkodzony
- roztwór nie jest bezbarwny lub zawiera widoczne cząstki
- roztwór wyciekł z ampułkostrzykawki lub wewnątrz blistra widoczne są skropliny
- istnieje możliwość, że był przez pomyłkę zamrożony

Produkt przeznaczony jest wyłącznie do jednorazowego użycia.

Nie wstrząsać.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Hospira UK Limited
Queensway
Royal Leamington Spa
Warwickshire
CV31 3RW
Wielka Brytania

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

EU/1/07/431/001

EU/1/07/431/002

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

18/12/2007

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Retacrit 2000 j.m./0,6 ml – roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ampułkostrzykawka z 0,6 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 2000 jednostek międzynarodowych (j.m.) epoetyny zeta* (rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny). Roztwór zawiera 3333 j.m. epoetyny zeta na ml.

* Wytwarzana metodą rekombinacji DNA w liniach komórkowych CHO (*Chinese Hamster Ovary*).

Substancja pomocnicza:

Każda ampułkostrzykawka zawiera 0,30 mg fenyloalaniny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce.

Przezroczysty, bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie objawowej niedokrwistości związanej z przewlekłą niewydolnością nerek u pacjentów dorosłych i dzieci:
 - Leczenie niedokrwistości związanej z przewlekłą niewydolnością nerek (niedokrwistość w chorobach nerek) u pacjentów dorosłych i dzieci, poddawanych hemodializie, oraz u pacjentów dorosłych poddawanych dializie otrzewnowej (patrz punkt 4.4).
 - Leczenie ciężkiej niedokrwistości pochodzenia nerkowego z towarzyszącymi objawami klinicznymi u pacjentów dorosłych z niewydolnością nerek, nie poddawanych jeszcze dializie (patrz punkt 4.4).
- Leczenie niedokrwistości i zmniejszenie wymogów transfuzyjnych u otrzymujących chemioterapię pacjentów dorosłych z nowotworami litymi, złośliwym chłoniakiem lub szpiczakiem mnogim, narażonych na transfuzję według oceny ogólnego stanu pacjenta (np. stan układu sercowo-naczyniowego, niedokrwistość przed rozpoczęciem chemioterapii).
- Retacrit można wykorzystać do zwiększenia liczby autologicznych krwinek czerwonych u pacjentów przygotowywanych do zabiegu chirurgicznego z zastosowaniem autotransfuzji. W tym wskazaniu należy koniecznie rozważyć stosunek korzyści do ryzyka powikłań zakrzepowozatorowych. Leczenie wskazane jedynie u pacjentów z umiarkowaną niedokrwistością (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).
- Retacrit można stosować w celu zmniejszenia narażenia na przetoczenia krwi allogenicznej u dorosłych pacjentów bez niedoboru żelaza przed dużymi operacjami ortopedycznymi w trybie planowym, z wysokim ryzykiem powikłań po przetoczeniu krwi. Zastosowanie leku należy ograniczyć do chorych z umiarkowaną niedokrwistością (np. Hb 10-13 g/dl lub 6,2-8,1 mmol/l), w przypadku możliwości dokonania przetoczenia krwi autologicznej oraz przy przewidywanej umiarkowanej utracie krwi (od 900 do 1800 ml).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie za pomocą Retacrit musi być nadzorowane przez lekarzy posiadających doświadczenie w leczeniu pacjentów z wyżej podanymi wskazaniami.

Sposób podawania

- Leczenie objawowej niedokrwistości związanej z przewlekłą niewydolnością nerek u pacjentów dorosłych i dzieci:

Retacrit należy podawać podskórnie lub dożylnie.

Docelowe stężenie hemoglobiny mieści się w przedziale od 10 do 12 g/dl (6,2 - 7,5 mmol/l), z wyjątkiem dzieci, dla których stężenie hemoglobiny powinno się mieścić w przedziale od 9,5 do 11 g/dl (5,9-6,8 mmol/l). Nie należy przekraczać górnej granicy docelowego stężenia hemoglobiny.

Objawy i następstwa niedokrwistości mogą różnić się w zależności od wieku, płci i ogólnego nasilenia choroby; wymagane jest przeprowadzenie przez lekarza oceny przebiegu choroby i stanu klinicznego danego pacjenta. Retacrit należy podawać drogą podskórną lub dożylną do zwiększenia stężenia hemoglobiny nie przekraczając 12 g/dl (7,5 mmol/l). Ze względu na zmienność między poszczególnymi pacjentami, sporadycznie u poszczególnych pacjentów można obserwować uzyskanie stężenia powyżej lub poniżej docelowego stężenia hemoglobiny. Zmienność stężenia hemoglobiny należy korygować poprzez dostosowanie dawki, z uwzględnieniem docelowego zakresu stężeń od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Należy unikać utrzymywania stężenia hemoglobiny na poziomie ponad 12 g/dl (7,5 mmol/l); wskazówki dotyczące właściwej modyfikacji dawki przy wstąpieniu stężeń hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l) podano poniżej. Należy unikać zwiększania stężenia hemoglobiny o ponad 2 g/dl (1,25 mmol/l) w okresie czterech tygodni. Jeśli do tego dojdzie, należy odpowiednio zmodyfikować dawkę, zgodnie z podanymi zaleceniami.

Należy ściśle monitorować pacjentów, aby zapewnić, że do kontroli objawów niedokrwistości stosowana jest najmniejsza zatwierdzona dawka Retacrit.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek i klinicznie oczywistym niedokrwieniem mięśnia sercowego lub zastoinową niewydolnością serca, podtrzymywane stężenie hemoglobiny nie powinno przekroczyć górnej granicy docelowego stężenia hemoglobiny.

Pacjenci dorośli poddawani hemodializie

Retacrit należy podawać podskórnie lub dożylnie.

Leczenie składa się z dwóch faz:

1. Faza korygowania: 50 j.m./kg mc. 3 razy w tygodniu. Gdy konieczne jest dostosowanie dawki, należy ją dostosowywać w interwałach długości co najmniej czterech tygodni. W każdym kroku zwiększenie lub zmniejszenie dawki powinno wynosić 25 j.m./kg mc. 3 razy w tygodniu.
2. Faza podtrzymywania: Dostosowanie dawkowania w celu utrzymania stężenia hemoglobiny na żądanym stężeniu: hemoglobina (Hb) między 10 i 12 g/dl [6,2-7,5 mmol/l]. Zalecana całkowita dawka tygodniowa: między 75 a 300 j.m./kg mc..

Dostępne dane kliniczne wskazują, że pacjenci z bardzo niskim początkowym stężeniem hemoglobiny (<6 g/dl lub < 3,75 mmol/l) mogą wymagać wyższych dawek podtrzymujących, niż pacjenci, u których początkowa niedokrwistość nie była tak ciężka (hemoglobina > 8 g/dl lub > 5 mmol/l).

Dzieci poddawane hemodializie

Leczenie składa się z dwóch faz:

1. Faza korygowania: 50 j.m./kg mc. 3 razy w tygodniu, podawane drogą dożylną. Gdy konieczne

jest dostosowanie dawki, należy ją dostosowywać w krokach po 25 j.m./kg mc., 3 razy w tygodniu, w interwałach długości co najmniej czterech tygodni, do osiągnięcia pożądanej wartości docelowej.

2. Faza podtrzymywania: Dostosowanie dawkowania w celu utrzymania stężenia hemoglobiny na żądanym stężeniu: hemoglobina (Hb) między 9,5 i 11 g/dl [5,9-6,8 mmol/

Zwykle dzieci i osoby dorastające o masie ciała poniżej 30 kg wymagają większych dawek podtrzymujących, niż dzieci o masie ciała powyżej 30 kg i dorośli. Poniższe dawki podtrzymujące były stosowane w trakcie badań klinicznych po 6 miesiącach leczenia.

	Dawka (j.m./kg podawana 3 razy w tygodniu)	
Masa ciała (kg)	Mediana	Zwykła dawka podtrzymująca:
< 10	100	75-150
10-30	75	60-150
> 30	33	30-100

Dostępne dane kliniczne wskazują, że pacjenci z bardzo niskim początkowym stężeniem hemoglobiny (<6,8 g/dl lub < 4,25 mmol/l) mogą wymagać wyższych dawek podtrzymujących, niż pacjenci, u których początkowe stężenie hemoglobiny było wyższe od 6,8 g/dl lub 4,25 mmol/l.

Dorośli pacjenci poddawani dializie otrzewnowej

Retacrit należy podawać podskórnie lub dożylnie.

Leczenie składa się z dwóch faz:

1. Faza korygowania: Dawka początkowa: 50 j.m./kg mc. 2 razy w tygodniu.
2. Faza podtrzymywania: Dostosowanie dawkowania w celu utrzymania stężenia hemoglobiny na żądanym stężeniu: hemoglobina (Hb) między 10 i 12 g/dl [6,2-7,5 mmol/l]. Dawka podtrzymująca między 25 i 50 j.m./kg mc., podawana 2 razy w tygodniu w 2 równych dawkach.

- *Pacjenci dorośli z niewydolnością nerek jeszcze nie leczeni dializą*

Retacrit należy podawać podskórnie lub dożylnie.

Leczenie składa się z dwóch faz:

1. Faza korygowania: Dawka początkowa 50 j.m./kg mc. podawana 3 razy w tygodniu., po której w razie konieczności następuje zwiększenie dawki w krokach po 25 j.m./kg mc. (3 razy w tygodniu), aż do osiągnięcia pożądanej wartości docelowej (zwiększenie należy przeprowadzić w interwałach długości co najmniej czterech tygodni).
2. Faza podtrzymywania: Dostosowanie dawkowania w celu utrzymania stężenia hemoglobiny na żądanym stężeniu: hemoglobina (Hb) między 10 i 12 g/dl [6,2-7,5 mmol/l]. Dawka podtrzymująca między 17 i 33 j.m./kg mc. podawana 3 razy w tygodniu.

Nie wolno podawać dawki większej niż 200 j.m./kg mc., 3 razy na tydzień.

- *Leczenie pacjentów z niedokrwistością w przebiegu chemioterapii*

U pacjentów z niedokrwistością (tj. stężenie hemoglobiny ≤ 10 g/dl (6.2 mmol/l) Retacrit należy podawać drogą podskórną. Objawy i następstwa niedokrwistości mogą różnić się w zależności od wieku, płci i ogólnego nasilenia choroby; wymagane jest przeprowadzenie przez lekarza oceny

przebiegu choroby i stanu klinicznego danego pacjenta.

Ze względu na zmienność między poszczególnymi pacjentami, sporadycznie u poszczególnych pacjentów można obserwować uzyskanie stężenia powyżej lub poniżej docelowego stężenia hemoglobiny. Zmienność stężenia hemoglobiny należy korygować poprzez dostosowanie dawki, z uwzględnieniem docelowego zakresu stężeń od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać utrzymywania stężenia hemoglobiny na poziomie ponad 12 g/dl (7,5 mmol/l); wskazówki dotyczące właściwej modyfikacji dawki przy wstąpieniu stężeń hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l) podano poniżej. Należy unikać zwiększania stężenia hemoglobiny o ponad 2 g/dl (1,25 mmol/l) w okresie czterech tygodni. Jeśli do tego dojdzie, należy odpowiednio zmodyfikować dawkę, zgodnie z podanymi zaleceniami.

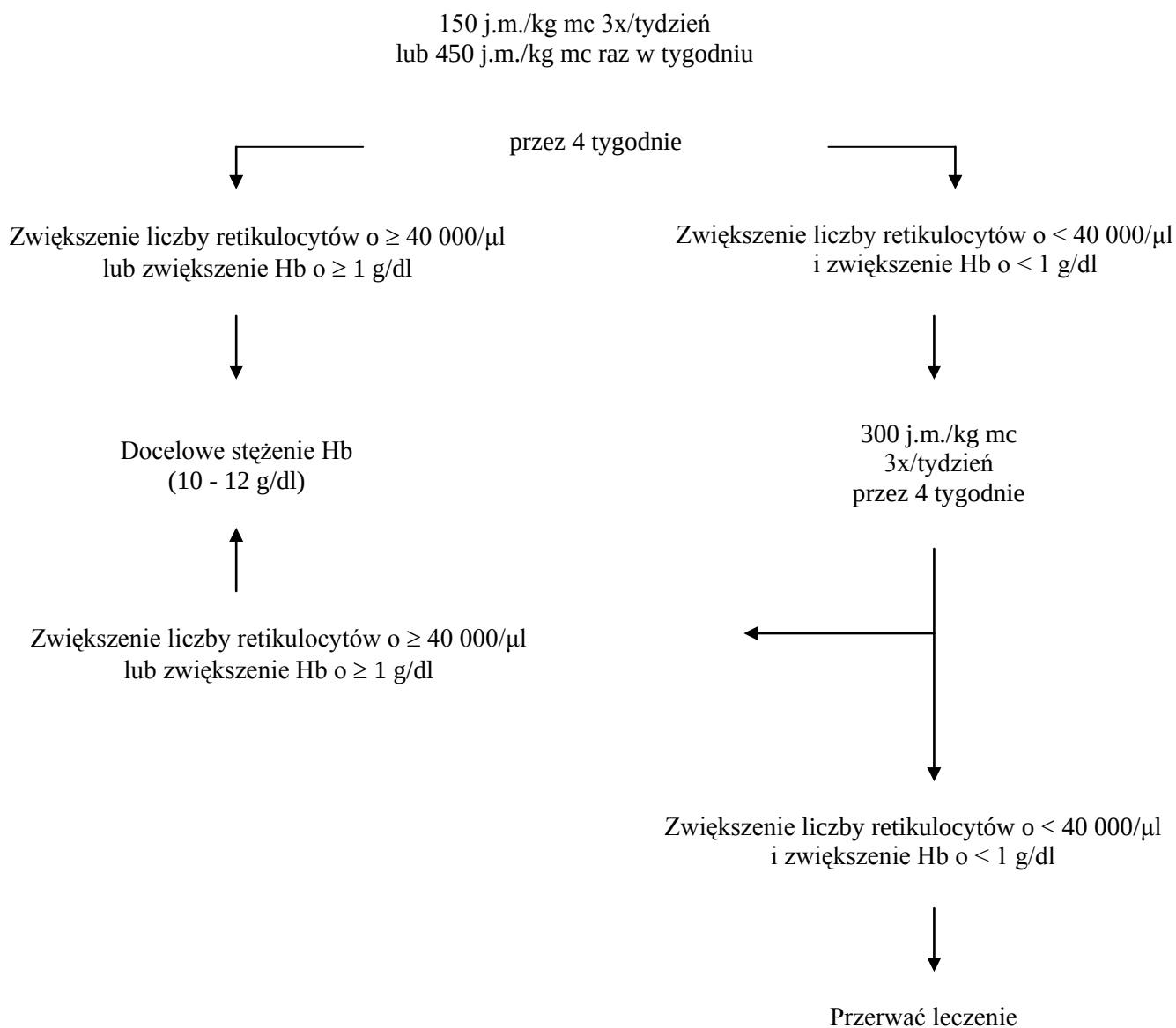
Należy ściśle monitorować pacjentów, aby zapewnić, że do kontroli objawów niedokrwistości stosowana jest najmniejsza zatwierdzona dawka Retacrit.

Leczenie Retacrit należy kontynuować przez miesiąc po zakończeniu chemioterapii.

Dawka początkowa wynosi 150 j.m./kg mc. ciała, podawana podskórną 3 razy w tygodniu. Alternatywnie, Retacrit można podawać podskórną raz w tygodniu w dawce początkowej 450 j.m./kg.

Jeśli po 4 tygodniach leczenia stężenie hemoglobiny wzrosło o co najmniej 1 g/dl (0,62 mmol/l) lub zwiększa się liczba retikulocytów o $\geq 40\,000$ komórek/ μ l ponad wartość wyjściową, dawka powinna pozostać na stężenie 150 j.m./kg podawanych 3 razy w tygodniu, lub na stężenie 450 j.m./kg raz w tygodniu. Jeśli zwiększenie stężenia hemoglobiny jest mniejsze niż 1 g/dl ($< 0,62$ mmol/l) a liczba retikulocytów wzrosła o mniej niż 40 000 komórek/ μ l ponad wartość wyjściową, należy zwiększyć dawkę do 300 j.m./kg mc. podawanych 3 razy w tygodniu. Jeśli po kolejnych 4 tygodniach podawania 300 j.m./kg mc. 3 razy w tygodniu stężenie hemoglobiny wzrosło o 1 g/dl (0,62 mmol/l) albo więcej, lub liczba retikulocytów powyżej wzrosła o 40 000 komórek/ μ l lub więcej, dawka powinna pozostać na stężenie 300 j.m./kg podawanych 3 razy w tygodniu. Jeśli jednak stężenie hemoglobiny zwiększy się o mniej niż 1 g/dl ($< 0,62$ mmol/l), zaś liczba retikulocytów wzrosła o mniej niż 40 000 komórek/ μ l ponad wartość wyjściową, uzyskanie odpowiedzi jest mało prawdopodobne i należy przerwać podawanie leku.

Zalecany sposób dawkowania przedstawia poniższy schemat:



Po osiągnięciu celu terapeutycznego u danego pacjenta należy zmniejszyć dawkę o 25% do 50%, aby utrzymać stężenie hemoglobiny na tym poziomie. Należy rozważyć odpowiednie dostosowanie wielkości dawki.

Dostosowanie dawki

Przy szybkości zwiększania stężenia hemoglobiny większej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) w ciągu miesiąca, należy zmniejszyć dawkę Retacrit o ok. 25 do 50%. Jeśli stężenie hemoglobiny przewyższa 12 g/dl (7,5 mmol/l), leczenie należy przerwać, póki stężenie nie spadnie do 12 g/dl (7,5 mmol/l) lub niżej, a następnie podjąć ponownie leczenie podając dawkę Retacrit o 25% niższą od poprzedniej dawki.

– Leczenie pacjentów dorosłych zakwalifikowanych do zabiegu chirurgicznego z zastosowaniem autotransfuzji

Retacrit należy podawać drogą dożylną.

W przypadku pobierania krwi, Retacrit należy podać po zakończeniu procedury pobierania krwi.

Pacjenci z łagodną niedokrwistością (wartość hematokrytu 33-39%), wymagającą wcześniejszego podania 4 lub więcej jednostek krwi, powinni być leczeni Retacrit w dawce 600 j.m./kg masy ciała, podawanej 2 razy w tygodniu przez 3 tygodnie przed zabiegiem chirurgicznym.

Wszyscy pacjenci otrzymujący Retacrit powinni otrzymywać odpowiednie uzupełnienie żelaza (np. doustne podawanie dawki 200 mg żelaza pierwiastkowego na dobę) przez cały czas leczenia. Uzupełnienie żelaza należy rozpocząć możliwie szybko, nawet kilka tygodni przed rozpoczęciem procedury pobierania autologicznych krwinek, aby osiągnąć duży zapas żelaza przed rozpoczęciem podawania Retacrit.

Leczenie pacjentów dorosłych zakwalifikowanych do dużych operacji ortopedycznych w trybie planowym

Retacrit należy podawać drogą podskórną.

Dawkę 600 j.m./kg mc. należy podawać raz na tydzień przez trzy tygodnie (dni 21, 14 i 7) przed operacją i w dniu operacji (dzień 0). Jeśli trzeba skrócić czas przygotowania do operacji do poniżej trzech tygodni, należy podawać dawkę 300 j.m./kg mc. raz na dobę przez 10 kolejnych dni przed operacją, w dniu operacji i przez cztery dni po operacji. Jeśli w badaniach hematologicznych w okresie przedoperacyjnym stężenie hemoglobiny osiągnie wartość 15 g/dl lub większą, podawanie produktu Retacrit należy przerwać i nie podawać kolejnych dawek.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Retacrit należy wyrównać niedobór żelaza. Dodatkowo, w trakcie leczenia produktem Retacrit wszyscy pacjenci powinni otrzymywać właściwą suplementację żelaza (np. doustnie 200 mg żelaza Fe²⁺ na dobę). Jeśli to możliwe, w celu uzyskania odpowiednich zapasów żelaza uzupełnianie żelaza należy rozpocząć przed leczeniem produktem Retacrit.

Sposób podawania

Instrukcja postępowania z produktem leczniczym przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Podawanie dożylnie

Dawkę należy podawać przez co najmniej 1-5 minut, w zależności od wielkości całej dawki. U pacjentów poddawanych hemodializie, można podać dużą jednorazową dawkę w trakcie sesji dializy poprzez odpowiedni wlot dożylny w linii dializowania. Alternatywnie, wstrzyknięcia można dokonać na zakończenie sesji dializy poprzez przetokę w drenach dochodzących do igły, po czym należy podać 10 ml roztworu chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%), aby przepłukać dreny i zapewnić wprowadzenie produktu do systemu krążenia.

Wolniejsze wstrzykiwanie zaleca się u pacjentów, którzy reagują na leczenie pojawieniem się objawów grypopodobnych.

Leku Retacrit nie należy podawać w infuzji dożylny.

Leku Retacrit nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi (patrz punkt 6.2).

Podawanie podskórne

Ogólnie rzecz biorąc, nie należy przekraczać maksymalnej objętości 1 ml na jedno wstrzyknięcie. W przypadku większych objętości, należy dokonać wstrzyknięcia w więcej niż jednym miejscu.

Zastrzyki aplikuje się w kończyny oraz przednią ścianę jamy brzusznej.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Pacjentom, u których leczenie dowolną erytropoetyną prowadzi do wybiórczej aplazji czerwonych krwinek (PRCA – *Pure Red Cell Aplasia*), nie wolno podawać Retacrit ani żadnej innej erytropoetyny (patrz punkt 4.4).
- Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze.
- Podawanie preparatu 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 stwierdzoną w wywiadzie. We wskazaniu do dużych operacji ortopedycznych produkt jest przeciwwskazany u pacjentów z zaawansowaną chorobą tętnic wieńcowych, obwodowych, szyjnych lub mózgowych, w tym u chorych ze świeżym zawałem serca lub epizodem mózgowo-naczyniowym.

- Pacjenci, którzy z jakiegokolwiek powodu nie mogą otrzymywać odpowiedniej profilaktyki przeciwzakrzepowej.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Informacje ogólne

Podobnie jak u wszystkich pacjentów otrzymujących erytropoetynę, może pojawić się wzrost ciśnienia krwi w trakcie leczenia za pomocą Retacrit. U wszystkich pacjentów nigdy nie leczonych epoetyną jak też u pacjentów poddanych leczeniu wstępnemu należy ściśle monitorować i odpowiednio kontrolować ciśnienie krwi przed rozpoczęciem, w chwili rozpoczęcia oraz w trakcie leczenia za pomocą Retacrit. Może zajść konieczność wprowadzenia dodatkowego leczenia przeciw nadciśnieniu lub zwiększenia już prowadzonego leczenia przeciw nadciśnieniu. Jeśli ciśnienie krwi nie poddaje się kontroli, należy przerwać podawanie Retacrit.

Retacrit należy również stosować ostrożnie u pacjentów z padaczką oraz przewlekłą niewydolnością wątroby.

Podczas leczenia erytropoetyną 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.

Wszelkie inne przyczyny niedokrwistości (niedobór żelaza, hemoliza, utrata krwi, niedobory witaminy B₁₂ lub soli kwasu foliowego) powinny zostać wzięte pod uwagę i poddane leczeniu przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia za pomocą Retacrit. W większości przypadków, jednocześnie ze zwiększeniem wartości hematokrytu występuje zmniejszenie stężenia ferrytyny w surowicy. Aby zapewnić optymalną reakcję na erytropoetynę, należy zapewnić odpowiednie zapasy żelaza:

- uzupełnienie żelaza, np. zaleca się podawanie doustne 200-300 mg/dobę (100-200 mg/dobę u dzieci) u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, u których stężenie ferrytyny w surowicy wynosi poniżej 100 ng/ml
- zaleca się doustne podawanie 200-300 mg żelaza /dobę u wszystkich pacjentów chorych na nowotwory, u których wysycenie transferyny wynosi poniżej 20%.

Wszystkie te dodatkowe czynniki związane z niedokrwistością należy dokładnie rozważyć przy podejmowaniu decyzji o zwiększeniu dawki erytropoetyny u pacjentów chorych na nowotwory.

Jeśli wystąpi paradoksalne zmniejszenie stężenia hemoglobiny i ciężka niedokrwistość połączona ze zmniejszeniem liczby retikulocytów, należy przerwać leczenie epoetyną i wykonać badanie na obecność przeciwciał przeciw erytropoetynie. Zgłaszano przypadki występowania takich przeciwciał u pacjentów z zapaleniem wątroby typu C, leczonych jednocześnie interferonem i rybawiryną oraz epoetynami. Nie jest zatwierdzone wskazanie do stosowania epoetyn w przypadku niedokrwistości występującej w przebiegu zapalenia wątroby typu C.

W celu poprawy kontroli stosowania czynników stymulujących erytropoezę (ESA, ang. *Erythropoiesis Stimulating Agents*), w dokumentacji pacjenta należy wyraźnie odnotować nazwę przepisanego czynnika stymulującego erytropoezę (ESA).

Podczas przygotowania do zabiegów chirurgicznych zawsze trzeba przestrzegać dobrych praktyk zarządzania zasobami krwi.

Ten produkt leczniczy zawiera fenyloalaninę, która może być szkodliwa dla osób chorych na fenyloketonurię.

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, tzn. zasadniczo jest "wolny od sodu".

Pacjenci zakwalifikowani do dużych operacji ortopedycznych w trybie planowym

U pacjentów zakwalifikowanych do dużych operacji ortopedycznych w trybie planowym, przed rozpoczęciem leczenia produktem Retacrit należy ustalić przyczynę niedokrwistości i jeśli to możliwe wdrożyć odpowiednie leczenie.

W tej populacji może występować ryzyko incydentów zakrzepowych i należy starannie rozważyć tę możliwość wobec korzyści wynikających z leczenia.

Pacjenci powinni otrzymywać odpowiednią profilaktykę przeciwzakrzepową, ponieważ u chorych poddawanych zabiegom operacyjnym mogą wystąpić zaburzenia zakrzepowe i naczyniowe, zwłaszcza u osób z istniejącymi chorobami sercowo-naczyniowymi. Ponadto należy podjąć szczególne środki ostrożności u pacjentów ze skłonnością do rozwoju zakrzepicy żył głębokich. Również u pacjentów z wyjściowym stężeniem hemoglobiny > 13 g/dl nie można wykluczyć, że leczenie produktem Retacrit może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem zaburzeń zakrzepowych w okresie pooperacyjnym. Z tego względu leku nie należy stosować u pacjentów z wyjściowym stężeniem hemoglobiny > 13 g/dl.

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek

Stężenie hemoglobiny

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek podtrzymywane stężenie hemoglobiny nie powinno przekroczyć górnej granicy docelowego stężenia hemoglobiny, zgodnie z zaleceniami w punkcie 4.2. W badaniach klinicznych obserwowano zwiększone ryzyko zgonu, poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych lub zdarzeń naczyniowo-mózgowych, w tym udaru mózgu, przy podawaniu ESA do uzyskania docelowego stężenia hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrolowane badania kliniczne nie wykazały istotnych korzyści związanych z podawaniem epoetyn przy stężeniu hemoglobiny przekraczającym stężenie wymagane do opanowania objawów niedokrwistości i uniknięcia przetoczenia krwi.

Należy regularnie oznaczać stężenie hemoglobiny aż do chwili jego ustabilizowania, a później pomiary należy wykonywać okresowo. Aby zminimalizować ryzyko zwiększenia nadciśnienia lub pogorszenia nadciśnienia, szybkość zwiększania stężenia hemoglobiny powinna wynosić w przybliżeniu 1 g/dl (0,62 mmol/l) na miesiąc i nie powinna przekraczać 2 g/dl (1,25 mmol/l) na miesiąc.

Pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek leczonych produktem Retacrit podawanym drogą podskórną należy regularnie obserwować, czy nie wystąpi zmniejszenie skuteczności, zdefiniowane jako brak lub zmniejszenie reakcji na leczenie u pacjentów, którzy uprzednio reagowali na takie leczenie. Taki stan charakteryzuje się utrzymującym się zmniejszeniem stężenia hemoglobiny, zamiast jej zwiększenia, co powinno występować podczas podawania produktu Retacrit.

Wobec braku reakcji na leczenie erytropoetyną należy zidentyfikować czynniki sprawcze. Obejmują one: niedobór żelaza, soli kwasu foliowego lub witaminy B₁₂; zatrucie glinem; współistniejące infekcje; stany zapalne lub urazowe; utajoną utratę krwi; hemolizę oraz zwłóknienie szpiku kostnego z dowolnych przyczyn.

Bardzo rzadko opisywano przypadki wybiórczej aplazji czerwonych krwinek (PRCA) wywołanej obecnością przeciwciał u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, którym podawano erytropoetynę drogą podskórną. U pacjentów, u których występuje gwałtowny spadek skuteczności, definiowany przez obniżenie stężenia hemoglobiny (1-2 g/dl w ciągu miesiąca) oraz zwiększone zapotrzebowanie na transfuzje, należy zmierzyć liczbę retikulocytów i zbadać typowe przyczyny braku reakcji (np. niedobory żelaza, soli kwasu foliowego lub witaminy B₁₂, zatrucie glinem, infekcja lub stan zapalny, utrata krwi i hemoliza). Jeśli przyczyna nie zostanie ustalona, należy rozważyć badanie szpiku, konieczne w diagnozowaniu PRCA.

Jeśli zdiagnozowana zostanie PRCA, należy natychmiast przerwać leczenie za pomocą Retacrit i rozważyć przeprowadzenie badań na obecność przeciwciał skierowanych przeciwko erytropoetynom.

U tych pacjentów nie należy zamieniać leku na inny, ponieważ przeciwciała skierowane przeciwko erytropoetynom reagują krzyżowo z innymi erytropoetynami. Należy wykluczyć inne przyczyny PRCA i wszcząć odpowiednie leczenie.

Zaleca się regularną kontrolę liczby retikulocytów w celu wykrycia możliwego pojawienia się braku skuteczności u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerkową.

W pojedynczych przypadkach zaobserwowano hiperkaliemię. U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerkową korekcja niedokrwistości może prowadzić do zwiększenia apetytu oraz zwiększonego przyjmowania potasu i białek. Może zająć konieczność okresowego dostosowania zaleceń dot. dializy, w celu zachowania stężenia mocznika, kreatyniny i potasu w żądanym przedziale. U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek należy kontrolować stężenie elektrolitów w osoczu. Jeśli podczas leczenia wykryte zostanie wysokie (lub rosnące) stężenie potasu w osoczu, należy rozważyć przerwanie podawania erytropoetyny do czasu uzyskania normalizacji stężenia (skorygowania hiperkaliemii).

W związku ze zwiększeniem wartości hematokrytu w trakcie leczenia erytropoetyną, często niezbędne jest zwiększenie dawki heparyny podczas hemodializy. Nieodpowiednia dawka heparyny może prowadzić do niedrożności systemu dializacyjnego.

Informacje dostępne do tej chwili wskazują, że korekcja niedokrwistości za pomocą erytropoetyny u pacjentów dorosłych z niewydolnością nerek, którzy jeszcze nie są poddawani dializie, nie powoduje zwiększenia tempa nasilania się niewydolności nerek.

Dorośli pacjenci z objawową niedokrwistością poddawani chemioterapii z powodu choroby nowotworowej

Podczas oceny, czy leczenie Retacrit jest odpowiednie (ryzyko konieczności poddania pacjenta transfuzji) u pacjentów poddawanych chemioterapii z powodu choroby nowotworowej, należy wziąć pod uwagę 2-3 tygodniowe opóźnienie między podaniem erytropoetyny a wywołanym erytropoetyną pojawieniem się krwinek czerwonych.

Należy ściśle monitorować stężenie hemoglobiny aż do chwili jego ustabilizowania, a później pomiary należy wykonywać okresowo. Jeśli szybkość zwiększania stężenia hemoglobiny przekracza 2 g/dl (1,25 mmol/l) na miesiąc, lub stężenie hemoglobiny przekracza 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy przeprowadzić dostosowanie dawkowania ściśle według wskazań wyszczególnionych w punkcie 4.2, w celu zminimalizowania zagrożenia powikłaniami zakrzepowymi (patrz punkt 4.2).

Ponieważ zaobserwowano zwiększoną częstość naczyniowych zdarzeń zakrzepowych (ang. TVE) u pacjentów z nowotworem, otrzymujących czynnik erytropoetynowy (patrz punkt 4.8), należy starannie zważyć to ryzyko i korzyści wynikające z leczenia Retacrit, szczególnie w przypadku pacjentów z nowotworem, u których ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowych jest podwyższone, np. z powodu otyłości lub naczyniowych zdarzeń zakrzepowych stwierdzonych w wywiadzie (np. zakrzepica żył głębokich lub zator tętnicy płucnej).

Pacjenci dorośli przygotowujący do zabiegu chirurgicznego z zastosowaniem autotransfuzji

Należy uwzględnić wszystkie specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności związane z procedurami przedoperacyjnych autologicznych przetoczeń krwi, szczególnie z przetoczeniami uzupełniającymi ubytek krwi.

Działanie leku na rozwój nowotworu

Epoetyny są czynnikami wzrostu, które przede wszystkim stymulują wytwarzanie krwinek czerwonych. Receptory erytropoetyny mogą występować na powierzchni wielu różnych komórek nowotworowych. Podobnie jak przy wszystkich czynnikach wzrostu, istnieje obawa, że epoetyny mogą pobudzać wzrost różnych nowotworów złośliwych. W kilku kontrolowanych badaniach

klinicznych nie wykazano, by epoetyny korzystnie wpływały na całkowite przeżycie lub zmniejszenie ryzyka rozwoju guza u pacjentów z niedokrwistością i z nowotworem.

W kilku kontrolowanych badaniach klinicznych, w których epoetyny podawane były chorym na różne typy częstych nowotworów, takie jak rak płaskonabłonkowy regionu głowy i szyi, rak płuca oraz rak sutka, obserwowano niewyjaśniony wzrost śmiertelności.

W kontrolowanych badaniach klinicznych zastosowanie epoetyny alfa i innych czynników pobudzających erytropoezę wykazano:

- skrócenie czasu do progresji raka u pacjentów z zaawansowanym rakiem regionu głowy i szyi leczonych radioterapią przy podawaniu leku do uzyskania stężenia docelowego hemoglobiny przekraczającego 14 g/dl (8,7 mmol/l),
- skrócenie całkowitego przeżycia i zwiększenie liczby zgonów związane z progresją choroby po 4 miesiącach u pacjentów z rakiem piersi z przerzutami leczonych chemioterapią przy podawaniu leku do uzyskania stężenia docelowego hemoglobiny przekraczającego 12 - 14 g/dl (7,5 - 8,7 mmol/l),
- zwiększenie ryzyka zgonu przy podawaniu leku do uzyskania stężenia docelowego hemoglobiny 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacjentów z aktywnym nowotworem złośliwym nie leczonym chemioterapią ani radioterapią. W tej populacji pacjentów nie ma wskazań do stosowania czynników pobudzających erytropoezę.

Biorąc pod uwagę powyższe kwestie, w niektórych sytuacjach preferowaną metodą leczenia niedokrwistości u pacjentów z rakiem powinna być transfuzja krwi. Decyzję o zastosowaniu rekombinowanej erytropoetyny należy podjąć po ocenie korzyści i ryzyka dla danego pacjenta, a także biorąc pod uwagę konkretny kontekst kliniczny. Czynniki, które należy rozważyć w tej ocenie, obejmują rodzaj nowotworu i jego stopień zaawansowania, nasilenie niedokrwistości, przewidywaną długość życia, środowisko, w którym pacjent jest leczony oraz preferencje pacjenta (patrz punkt 5.1).

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Brak dowodów potwierdzających wpływ erytropoetyny na metabolizm innych produktów leczniczych.

Istnieje jednak możliwość interakcji z innymi produktami leczniczymi, ponieważ cyklosporyna wiązana jest przez erytrocyty. Jeśli erytropoetyna stosowana jest równocześnie z cyklosporyną, należy kontrolować stężenie cyklosporyny we krwi pacjenta i dostosować dawki cyklosporyny odpowiednio do wzrastających wartości hematokrytu.

Brak danych wskazujących na interakcję pomiędzy epoetyną alfa i G-CSF (czynnik stymulujący powstawanie granulocytów) lub GM-CSF (czynnik stymulujący powstawanie granulocytów i makrofagów) pod względem różnicowania hematologicznego lub proliferacji komórek guza uzyskanych drogą biopsji, ocenianych w badaniach *in vitro*.

Biorąc pod uwagę powyższe kwestie, w niektórych sytuacjach preferowaną metodą leczenia niedokrwistości u pacjentów z rakiem powinna być transfuzja krwi. Decyzję o zastosowaniu rekombinowanej erytropoetyny należy podjąć po ocenie korzyści i ryzyka dla danego pacjenta, a także biorąc pod uwagę konkretny kontekst kliniczny. Czynniki, które należy rozważyć w tej ocenie, obejmują rodzaj nowotworu i jego stopień zaawansowania, nasilenie niedokrwistości, przewidywaną długość życia, środowisko, w którym pacjent jest leczony oraz preferencje pacjenta (patrz punkt 5.1)

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Nie przeprowadzono odpowiednich, dobrze kontrolowanych badań u kobiet ciężarnych. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). W związku z tym, erytropoetynę należy stosować w okresie ciąży i laktacji jedynie wtedy, kiedy potencjalne korzyści związane z podawaniem leku przeważają nad ryzykiem dla płodu.

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

Retacrit nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Retacrit jest biologicznym produktem leczniczym. Dane uzyskane w badaniach klinicznych nad Retacrit są zgodne z profilem bezpieczeństwa innych erytropoetyn dopuszczonych do użytku. Na podstawie wyników badań klinicznych nad innymi erytropoetynami dopuszczonymi do użytku, szacuje się, że u około 8% pacjentów leczonych erytropoetyną wystąpią objawy niepożądane. Objawy niepożądane podczas leczenia erytropoetyną obserwuje się głównie u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek lub z chorobą nowotworową i są to najczęściej: zależne od dawki podwyższenie ciśnienia tętniczego krwi oraz bóle głowy. Może wystąpić przełom nadciśnieniowy z objawami typu encefalopatii. Należy zwrócić uwagę na nagłe kłujące bóle głowy o typie migreny, które mogą być sygnałem ostrzegawczym.

U pacjentów otrzymujących leki erytropoetyczne, opisywano zakrzepowe zdarzenia naczyniowe, takie jak niedokrwienie mięśnia sercowego, zawał serca, epizody naczyniomózgowe (krwotok mózgowy i udar mózgu), przemijające napady niedokrwienne, zakrzepica żył głębokich, zakrzepica tętnicza, zatory płucne, tętniaki, zakrzepica naczyń siatkówki i wykrępowanie w sztucznej nerce.

Erytroblastopenia (PRCA) zależna od przeciwciał była opisywana po miesiącach lub latach leczenia epoetyną alfa. U większości tych pacjentów stwierdzono przeciwciała przeciwko erytropoetynom (patrz punkty 4.3 i 4.4).

W tym punkcie częstość występowania działań niepożądanych zdefiniowano następująco: bardzo często (>1/10); często (>1/100 do <1/10); niezbyt często (>1/1000 do <1/100); rzadko (>1/10 000 do <1/1000); bardzo rzadko (<1/10 000); częstość nieznana (nie można ocenić częstości na podstawie dostępnych danych);

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo rzadko	Małopłytkowość (patrz punkt 4.4)
	Nie znana	Erytroblastopenia zależna od przeciwciał (PRCA)
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Reakcje nadwrażliwości
	Bardzo rzadko	Reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Zawroty głowy (u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek), ból głowy (u pacjentów z nowotworami)
	Często	Zawroty głowy (u pacjentów z nowotworami), ból głowy (u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek), udar mózgu
	Niezbyt często	Krwotok mózgowy
	Nie znana	Zawał mózgu, przemijające napady niedokrwienne, encefalopatia z powodu przełomu nadciśnieniowego
Zaburzenia oka	Nie znana	Zakrzepica naczyń siatkówki
Zaburzenia serca	Nie znana	Niedokrwienie mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe	Często	Zakrzepica żył głębokich (u pacjentów z nowotworami)

	Nie znana	Tętniaki, zakrzepica naczyń tętniczych, zakrzepica żył głębokich (u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek), przełom nadciśnieniowy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Zator płucny (u pacjentów z nowotworami)
	Nie znana	Zator płucny (u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Nieswoiste wysypki skórne
	Bardzo rzadko	Obrzęk naczynioruchowy
	Nie znana	Świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból stawów (u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek)
	Często	Ból stawów (u pacjentów z nowotworami)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Objawy podobne do grypy (u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek), osłabienie (u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek), uczucie zmęczenia (u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek)
	Często	Objawy podobne do grypy (u pacjentów z nowotworami), osłabienie (u pacjentów z nowotworami), uczucie zmęczenia (u pacjentów z nowotworami)
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Często	Zakrzepy powstające w sztucznej nerce

Pacjenci dorośli i pediatryczni poddawani hemodializie, pacjenci dorośli poddawani dializie otrzewnowej i pacjenci dorośli z niewydolnością nerek nie poddawani jeszcze dializoterapii

Najczęstszym działaniem niepożądanym podczas leczenia epoetyną alfa jest zależne od dawki zwiększenie ciśnienia tętniczego lub nasilenie istniejącego nadciśnienia. Zwiększenie ciśnienia tętniczego można kontrolować lekami. Ponadto zaleca się monitorowanie ciśnienia tętniczego, szczególnie na początku leczenia. W pojedynczych przypadkach u pacjentów z prawidłowym lub niskim ciśnieniem tętniczym krwi obserwowano również następujące reakcje: przełom nadciśnieniowy z objawami typu encefalopatii (np. bóle głowy i stan splątania) i uogólnione drgawki toniczno-kloniczne, wymagające natychmiastowej opieki lekarskiej i intensywnej opieki medycznej. Należy zwrócić szczególną uwagę na nagłe kłujące bóle głowy o typie migreny, które mogą być sygnałem ostrzegawczym.

Mogą powstawać zakrzepy w obrębie przetoki tętniczo-żylniej, zwłaszcza u pacjentów z tendencją do hipotonii lub z powikłaniami przetoki tętniczo-żylniej (np. zwężenia, tętniaki, itd.). U tych pacjentów zaleca się wczesną kontrolę przetoki i profilaktykę przeciwzakrzepową, np. przez podawanie kwasu acetylosalicylowego.

Pacjenci dorośli z nowotworem i objawową niedokrwistością leczeni chemioterapią

U pacjentów leczonych epoetyną alfa może wystąpić nadciśnienie tętnicze, więc należy ściśle

kontrolować stężenie hemoglobiny i ciśnienie tętnicze krwi.

U pacjentów otrzymujących leki erytropoetyczne obserwowano zwiększoną częstość występowania zakrzepowych zdarzeń naczyniowych (patrz punkt 4.4 i punkt 4.8 - Ogólne).

Pacjenci przygotowujący do zabiegów chirurgicznych

Niezależnie od leczenia erytropoetyną, u pacjentów poddawanych zabiegowi chirurgicznemu mogą wystąpić powikłania zakrzepowe i naczyniowe, szczególnie u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego po wielokrotnych zabiegach upuszczania krwi. Dlatego u takich pacjentów należy przeprowadzić rutynowe przetoczenie uzupełniające ubytek krwi.

U pacjentów z wyjściowym stężeniem hemoglobiny > 13 g/dl nie można wykluczyć, że leczenie produktem Retacrit może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem naczyniowych zdarzeń zakrzepowych w okresie pooperacyjnym.

4.9 Przedawkowanie

Przedział terapeutyczny erytropoetyny jest bardzo szeroki. Przedawkowanie erytropoetyny może wywołać skutki będące przedłużeniem skutków farmakologicznych hormonu. Można dokonać upuszczenia krwi w razie zbyt wysokiego stężenia hemoglobiny. Należy zapewnić dodatkową opiekę wspomagającą w razie konieczności.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w niedokrwistości, erytropoetyna
Kod ATC: B03XA01

Retacrit jest biopodobnym produktem leczniczym. Szczegółowe informacje są dostępne na stronie internetowej European Medicines Agency: <http://www.ema.europa.eu>.

Erytropoetyna jest glikoproteiną, która – jako czynnik stymulujący mitozę oraz hormon odpowiedzialny za różnicowanie się komórek – pobudza tworzenie się erytrocytów z komórek prekursorowych przedziału hemocytoblastu.

Pozorna masa cząsteczkowa erytropoetyny wynosi 32 000 – 40 000 daltonów. Część białkowa cząsteczki odpowiada za ok. 58% całkowitej masy cząsteczkowej i składa się ze 165 aminokwasów. Cztery łańcuchy węglowodanowe łączą się z białkiem przez trzy wiązania N-glikozydowe i jedno wiązanie O-glikozydowe. Epoetyna zeta ma identyczną sekwencję aminokwasów i skład węglowodanowy jak endogenna ludzka erytropoetyna, izolowana z moczu chorych na niedokrwistość.

Skuteczność biologiczną erytropoetyny wykazano w wielu modelach zwierzęcych *in vivo* (na szczurach zdrowych i z niedokrwistością oraz na myszach z polycytemią). Po podaniu erytropoetyny zwiększa się liczba erytrocytów, stężenie hemoglobiny i liczba retikulocytów, a także zwiększa się wbudowywanie żelaza ⁵⁹Fe.

In vitro, po inkubacji z erytropoetyną, wykazano zwiększenie wbudowywania ³H-tymidyny do erytroidalnych komórek jądrzastych śledziony (w hodowli komórek śledziony mysiej). W badaniach na hodowlach komórek szpiku ludzkiego można było wykazać, że erytropoetyna swoiście pobudza wytwarzanie krwinek czerwonych i nie wywiera wpływu na powstawanie krwinek białych. Nie było możliwe wykazanie, aby erytropoetyna działała cytotoksycznie na komórki szpiku kostnego.

Jak w przypadku innych krwiotwórczych czynników wzrostu, wykazano *in vitro* pobudzające właściwości erytropoetyny wobec komórek śródbłonna.

721 pacjentów chorych na nowotwór, otrzymujących chemioterapię bez platyny objęto trzema badaniami kontrolowanymi placebo, w tym 389 pacjentów ze złośliwymi nowotworami hematologicznymi (221 – szpiczak mnogi, 144 – chłoniak nieziarniczy i 24 inne złośliwe nowotwory hematologiczne) oraz 332 pacjentów z nowotworami litymi (172 – nowotwory piersi, 64 – nowotwory ginekologiczne, 23 – nowotwory płuc, 22 – nowotwory prostaty, 21 – nowotwory żołądkowo-jelitowe i 30 innych odmian nowotworów). Dwa duże badania otwarte objęły 2697 pacjentów chorych na nowotwory i otrzymujących chemioterapię bez platyny, w tym 1895 z nowotworami litymi (683 – nowotwory piersi, 260 – nowotwory płuc, 174 – nowotwory ginekologiczne, 300 – nowotwory żołądkowo-jelitowe i 478 innych odmian nowotworów) i 802 pacjentów z nowotworami hematologicznymi.

Prospektywne, randomizowane, kontrolowane placebo badanie, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby na 375 pacjentach z niedokrwistością, chorych na różne formy nowotworów (z wyjątkiem nowotworów złośliwych pochodzenia szpikowego) wykazało znaczącą redukcję następstw związanych z niedokrwistością (np. zmęczenie, obniżenie energii oraz ruchliwości), mierzonych za pomocą następujących instrumentów i skal: ogólna skala Funkcjonalnej Oceny Leczenia Nowotworów - Niedokrwistość (ang. FACT-An), podskala FACT-An - Osłabienie oraz Liniowa Skala Analogowa Nowotworów (ang. CLAS). Dwa inne, mniejsze badania randomizowane i kontrolowane placebo nie wykazały znaczącej poprawy parametrów jakości życia, odpowiednio, na skalach EORTC-QLQ-C30 oraz CLAS.

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

Przeżywalność i progresję nowotworu badano w pięciu kontrolowanych badaniach klinicznych obejmujących 2833 pacjentów, z czego cztery badania prowadzono metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolą stosującą placebo, natomiast jedno badanie było badaniem otwartym. Badania obejmowały zarówno pacjentów leczonych chemioterapią (dwa badania) jak i oceniały populację pacjentów, u których nie ma wskazań do stosowania czynników pobudzających erytropoezę: niedokrwistość u pacjentów z nowotworem nieotrzymujących chemioterapii i pacjenci z nowotworem głowy i szyi leczeni radioterapią. Docelowe stężenie hemoglobiny w dwóch badaniach wynosiło > 13 g/dl; w pozostałych trzech badaniach wynosiło 12 - 14 g/dl. W badaniu otwartym nie wykazano różnicy pod względem całkowitej przeżywalności pacjentów leczonych rekombinowaną erytropoetyną ludzką w porównaniu do grupy kontrolnej. W czterech badaniach kontrolowanych placebo, współczynnik ryzyka dla całkowitego przeżycia mieścił się w zakresie od 1,25 do 2,47 na korzyść grup kontrolnych. Badania te wykazały stały, niewyjaśniony, statystycznie istotny wzrost śmiertelności u pacjentów z niedokrwistością związaną z różnymi częstymi nowotworami, którzy byli leczeni rekombinowaną erytropoetyną ludzką, w porównaniu do grupy kontrolnej. Wyniki dotyczące całkowitego przeżycia w tych badaniach nie mogły zostać w zadowalający sposób wyjaśnione różnicami w częstości zakrzepicy i związanych z nią powikłań pomiędzy chorymi otrzymującymi rekombinowaną erytropoetyną ludzką a grupą kontrolną.

Dokonano również systematycznego przeglądu obejmującego ponad 9000 pacjentów z nowotworem, uczestniczących w 57 badaniach klinicznych. Metaanaliza danych dotyczących łącznego przeżycia wykazała wartość punktu estymacji ryzyka względnego równą 1,08 na korzyść grupy kontrolnej (95% CI: 0,99, 1,18; 42 badania i 8167 pacjentów). U pacjentów leczonych rekombinowaną erytropoetyną ludzką stwierdzono zwiększone ryzyko względne występowania zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (RR 1,67, 95% CI: 1,35, 2,06, 35 badań i 6769 pacjentów). Zwiększone ryzyko występowania zdarzeń zakrzepowo-zatorowych obserwowano u pacjentów z nowotworem leczonych rekombinowaną erytropoetyną ludzką, przy czym nie można wykluczyć niekorzystnego wpływu na całkowite przeżycie. Zakres, w jakim wyniki te mogą dotyczyć podawania rekombinowanej erytropoetyny ludzkiej pacjentom z nowotworem leczonym chemioterapią, w celu uzyskania stężeń hemoglobiny poniżej 13 g/dl, pozostaje niejasny, ponieważ oceniane dane obejmowały tylko kilku pacjentów z taką charakterystyką kliniczną.

Przeprowadzono również analizę u ponad 13 900 pacjentów z rakiem (leczonych chemioterapią, radioterapią, chemioradioterapią lub nie leczonych), którzy uczestniczyli w 53 kontrolowanych badaniach klinicznych różnych epoetyn. Metaanaliza danych dotyczących całkowitego czasu przeżycia wykazała estymację punktową współczynnika ryzyka 1,06 na korzyść kontroli (95% CI: 1,00, 1,25; 53 badania i 13 933 pacjentów), podczas gdy u pacjentów z rakiem leczonych chemioterapią współczynnik ryzyka całkowitego przeżycia wynosił 1,04 (95% CI: 0,97, 1,11; 38 badań i 10 441 pacjentów). U pacjentów z rakiem leczonych rekombinowaną ludzką erytropoetyną, metaanaliza wykazała również spójnie znaczące zwiększenie względnego ryzyka zdarzeń zakrzepowozatorowych (patrz punkt 4.4).

W randomizowanym badaniu klinicznym, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną stosującą placebo, u 4038 pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek i cukrzycą typu 2., nie poddawanych dializie, oraz ze stężeniem hemoglobiny ≤ 11 g/dL, podawano darbopoetynę alfa w celu osiągnięcia docelowego stężenia hemoglobiny 13 g/dL lub placebo (patrz punkt 4.4). W tym badaniu nie osiągnięto żadnego pierwszorzędnego celu, jakim było wykazanie zmniejszenia ryzyka zgonów z wszystkich przyczyn, chorobowości sercowo-naczyniowej lub schyłkowej choroby nerek (ESRD, ang. *End Stage Renal Disease*). Analiza pojedynczych składowych złożonych punktów końcowych wykazała następujące wartości współczynnika ryzyka (HR, ang. *Hazard Ratio*) (95% CI): zgon 1,05 (od 0,92 do 1,21), udar mózgu 1,92 (od 1,38 do 2,68), zastoinowa niewydolność serca (CHF, ang. *Congestive Heart Failure*) 0,89 (od 0,74 do 1,08), zawał serca (MI, ang. *Myocardial Infarction*) 0,96 (od 0,75 do 1,23), hospitalizacja z powodu niedokrwienia mięśnia serca 0,84 (od 0,55 do 1,27), schyłkowa choroba nerek (ESRD) 1,02 (od 0,87 do 1,18).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Podawanie dożylnie

Pomiar erytropoetyny po wielokrotnym podaniu dożylnym wykazał okres półtrwania równy w przybliżeniu 4 godziny u zwykłych ochotników, oraz nieco przedłużony okres półtrwania u pacjentów z niewydolnością nerek, równy około 5 godzin. U dzieci obserwowano okres półtrwania równy około 6 godzin.

Podawanie podskórne

Po wstrzyknięciu podskórnym, stężenia erytropoetyny w surowicy są znacznie niższe, niż stężenia osiągane po wstrzyknięciu dożylnym. Stężenia te powoli rosną i osiągają wartość szczytową między 12 i 18 godziną po podaniu dawki. Wartość szczytowa zawsze jest znacznie niższa od wartości szczytowej osiąganej przez podawanie dożylne (ok. 1/20 tej wartości).

Nie występuje nagromadzenie. Stężenia pozostają takie same, bez względu na to, czy pomiar został wykonany 24 godziny po pierwszym wstrzyknięciu, czy 24 godziny po ostatnim wstrzyknięciu.

Trudno ocenić okres półtrwania dla podawania podskórnego. Szacuje się go na 24 godziny. Biodostępność erytropoetyny podawanej podskórnie jest znacznie niższa i wynosi w przybliżeniu 20% w porównaniu do podania dożylnego.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W niektórych przedklinicznych badaniach toksykologicznych na psach i szczurach, ale nie na małpach, leczenie erytropoetyną wiązało się z podklinicznym zwłóknieniem szpiku kostnego (zwłóknienie szpiku kostnego jest znanym powikłaniem przewlekłej niewydolności nerek u ludzi i może być związane z wtórną nadczynnością przytarczyc lub z nieznanymi czynnikami. Częstość występowania zwłóknienia szpiku kostnego nie zwiększyła się w badaniu pacjentów poddawanych hemodializie, których leczono erytropoetyną przez 3 lata, w porównaniu z grupą kontrolną pacjentów poddawanych dializie, którzy nie byli leczeni erytropoetyną).

Badania na zwierzętach wykazały, że erytropoetyna zmniejsza masę płodu, opóźnia kostnienie i zwiększa śmiertelność płodów, gdy podawana jest w dawkach tygodniowych, przekraczających w przybliżeniu 20-krotnie zalecaną dla ludzi dawkę tygodniową. Zmiany te interpretowane są jako

wtórne wobec zmniejszonego przyrostu masy ciała matki.

Erytropoetyna nie powodowała żadnych zmian w badaniach mutagenności kultur komórek bakteryjnych i komórek ssaków, ani w teście mikrojąderekowym przeprowadzanym *in vivo* na myszach. Nie przeprowadzono długotrwałych badań działania rakotwórczego. Istnieją w literaturze sprzeczne doniesienia, dotyczące możliwości działania erytropoetyny jako istotnego czynnika proliferacji nowotworów. Doniesienia te opierają się na wynikach badanych *in vitro* próbek nowotworów ludzkich, ale ich znaczenie kliniczne jest niepewne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Disodu fosforan dwuwodny
Sodu diwodorofosforan dwuwodny
Sodu chlorek
Wapnia chlorek dwuwodny
Polisorbat 20
Glicyna
Leucyna
Izoleucyna
Treonina
Kwas glutaminowy
Feniloalanina
Woda do wstrzykiwań
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)
Kwas solny (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności, produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać ampułkostrzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

W celu ambulatoryjnego podawania leku pacjent może wyjąć produkt z lodówki i przechowywać go w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez jeden okres nie dłuższy niż 3 dni.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułkostrzykawka ze szkła typu I z zamocowaną na stałe stalową igłą i powlekaną teflonem końcówką tłoka.

Każda ampułkostrzykawka zawiera 0,6 ml roztworu do wstrzykiwań.

Każde opakowanie zawiera 1 lub 6 ampułkostrzykawkę.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Instrukcje stosowania Retacrit:

1. Po wyjęciu z opakowania konturowego (blistra) jednej ampułkostrzykawki, należy sprawdzić czy roztwór jest przezroczysty, bezbarwny i bez widocznych cząstek.
2. Zdjąć kapturek ochronny z igły strzykawki i usunąć powietrze ze strzykawki i z igły przez ustawienie strzykawki w pozycji pionowej i delikatne naciśnięcie tłoka w górę.
3. Strzykawka jest teraz gotowa do użycia.

Nie wolno używać Retacrit, jeśli:

- blister nie jest szczelny lub został w jakikolwiek sposób uszkodzony
- roztwór nie jest bezbarwny lub zawiera widoczne cząstki
- roztwór wyciekł z ampułkostrzykawki lub wewnątrz blistra widoczne są skropliny
- istnieje możliwość, że był przez pomyłkę zamrożony

Produkt przeznaczony jest wyłącznie do jednorazowego użycia.

Nie wstrząsać.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Hospira UK Limited
Queensway
Royal Leamington Spa
Warwickshire
CV31 3RW
Wielka Brytania

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

EU/1/07/431/003
EU/1/07/431/004

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

18/12/2007

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Retacrit 3000 j.m./0,9 ml – roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ampułkostrzykawka z 0,9 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 3000 jednostek międzynarodowych (j.m.) epoetyny zeta* (rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny). Roztwór zawiera 3333 j.m. epoetyny zeta na ml.

* Wytwarzana metodą rekombinacji DNA w liniach komórkowych CHO (*Chinese Hamster Ovary*).

Substancja pomocnicza:

Każda ampułkostrzykawka zawiera 0,45 mg fenyloalaniny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce.

Przezroczysty, bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie objawowej niedokrwistości związanej z przewlekłą niewydolnością nerek u pacjentów dorosłych i dzieci:
 - Leczenie niedokrwistości związanej z przewlekłą niewydolnością nerek (niedokrwistość w chorobach nerek) u pacjentów dorosłych i dzieci, poddawanych hemodializie, oraz u pacjentów dorosłych poddawanych dializie otrzewnowej (patrz punkt 4.4).
 - Leczenie ciężkiej niedokrwistości pochodzenia nerkowego z towarzyszącymi objawami klinicznymi u pacjentów dorosłych z niewydolnością nerek, nie poddawanych jeszcze dializie (patrz punkt 4.4).
- Leczenie niedokrwistości i zmniejszenie wymogów transfuzyjnych u otrzymujących chemioterapię pacjentów dorosłych z nowotworami litymi, złośliwym chłoniakiem lub szpiczakiem mnogim, narażonych na transfuzję według oceny ogólnego stanu pacjenta (np. stan układu sercowo-naczyniowego, niedokrwistość przed rozpoczęciem chemioterapii).
- Retacrit można wykorzystać do zwiększenia liczby autologicznych krwinek czerwonych u pacjentów przygotowywanych do zabiegu chirurgicznego z zastosowaniem autotransfuzji. W tym wskazaniu należy koniecznie rozważyć stosunek korzyści do ryzyka powikłań zakrzepowozatorowych. Leczenie wskazane jedynie u pacjentów z umiarkowaną niedokrwistością (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).
- Retacrit można stosować w celu zmniejszenia narażenia na przetoczenia krwi allogenicznej u dorosłych pacjentów bez niedoboru żelaza przed dużymi operacjami ortopedycznymi w trybie planowym, z wysokim ryzykiem powikłań po przetoczeniu krwi. Zastosowanie leku należy ograniczyć do chorych z umiarkowaną niedokrwistością (np. Hb 10-13 g/dl lub 6,2-8,1 mmol/l), w przypadku możliwości dokonania przetoczenia krwi autologicznej oraz przy przewidywanej umiarkowanej utracie krwi (od 900 do 1800 ml).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie za pomocą Retacrit musi być nadzorowane przez lekarzy posiadających doświadczenie w leczeniu pacjentów z wyżej podanymi wskazaniami.

Sposób podawania

- Leczenie objawowej niedokrwistości związanej z przewlekłą niewydolnością nerek u pacjentów dorosłych i dzieci:

Retacrit należy podawać podskórnie lub dożylnie.

Docelowe stężenie hemoglobiny mieści się w przedziale od 10 do 12 g/dl (6,2 - 7,5 mmol/l), z wyjątkiem dzieci, dla których stężenie hemoglobiny powinno się mieścić w przedziale od 9,5 do 11 g/dl (5,9-6,8 mmol/l). Nie należy przekraczać górnej granicy docelowego stężenia hemoglobiny.

Objawy i następstwa niedokrwistości mogą różnić się w zależności od wieku, płci i ogólnego nasilenia choroby; wymagane jest przeprowadzenie przez lekarza oceny przebiegu choroby i stanu klinicznego danego pacjenta. Retacrit należy podawać drogą podskórną lub dożylną do zwiększenia stężenia hemoglobiny nie przekraczając 12 g/dl (7,5 mmol/l). Ze względu na zmienność między poszczególnymi pacjentami, sporadycznie u poszczególnych pacjentów można obserwować uzyskanie stężenia powyżej lub poniżej docelowego stężenia hemoglobiny. Zmienność stężenia hemoglobiny należy korygować poprzez dostosowanie dawki, z uwzględnieniem docelowego zakresu stężeń od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Należy unikać utrzymywania stężenia hemoglobiny na poziomie ponad 12 g/dl (7,5 mmol/l); wskazówki dotyczące właściwej modyfikacji dawki przy wstąpieniu stężeń hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l) podano poniżej. Należy unikać zwiększania stężenia hemoglobiny o ponad 2 g/dl (1,25 mmol/l) w okresie czterech tygodni. Jeśli do tego dojdzie, należy odpowiednio zmodyfikować dawkę, zgodnie z podanymi zaleceniami.

Należy ściśle monitorować pacjentów, aby zapewnić, że do kontroli objawów niedokrwistości stosowana jest najmniejsza zatwierdzona dawka Retacrit.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek i klinicznie oczywistym niedokrwieniem mięśnia sercowego lub zastoinową niewydolnością serca, podtrzymywane stężenie hemoglobiny nie powinno przekroczyć górnej granicy docelowego stężenia hemoglobiny.

Pacjenci dorośli poddawani hemodializie

Retacrit należy podawać podskórnie lub dożylnie.

Leczenie składa się z dwóch faz:

1. Faza korygowania: 50 j.m./kg mc. 3 razy w tygodniu. Gdy konieczne jest dostosowanie dawki, należy ją dostosowywać w interwałach długości co najmniej czterech tygodni. W każdym kroku zwiększenie lub zmniejszenie dawki powinno wynosić 25 j.m./kg mc. 3 razy w tygodniu.
2. Faza podtrzymywania: Dostosowanie dawkowania w celu utrzymania stężenia hemoglobiny na żądanym stężeniu: hemoglobina (Hb) między 10 i 12 g/dl [6,2-7,5 mmol/l]. Zalecana całkowita dawka tygodniowa: między 75 a 300 j.m./kg mc..

Dostępne dane kliniczne wskazują, że pacjenci z bardzo niskim początkowym stężeniem hemoglobiny (<6 g/dl lub < 3,75 mmol/l) mogą wymagać wyższych dawek podtrzymujących, niż pacjenci, u których początkowa niedokrwistość nie była tak ciężka (hemoglobina > 8 g/dl lub > 5 mmol/l).

Dzieci poddawane hemodializie

Leczenie składa się z dwóch faz:

1. Faza korygowania: 50 j.m./kg mc. 3 razy w tygodniu, podawane drogą dożylną. Gdy konieczne

jest dostosowanie dawki, należy ją dostosowywać w krokach po 25 j.m./kg mc., 3 razy w tygodniu, w interwałach długości co najmniej czterech tygodni, do osiągnięcia pożądanej wartości docelowej.

2. Faza podtrzymywania: Dostosowanie dawkowania w celu utrzymania stężenia hemoglobiny na żądanym stężeniu: hemoglobina (Hb) między 9,5 i 11 g/dl [5,9-6,8 mmol/l].

Zwykle dzieci i osoby dorastające o masie ciała poniżej 30 kg wymagają większych dawek podtrzymujących, niż dzieci o masie ciała powyżej 30 kg i dorośli. Poniższe dawki podtrzymujące były stosowane w trakcie badań klinicznych po 6 miesiącach leczenia.

	Dawka (j.m./kg podawana 3 razy w tygodniu)	
Masa ciała (kg)	Mediana	Zwykła dawka podtrzymująca:
< 10	100	75-150
10-30	75	60-150
> 30	33	30-100

Dostępne dane kliniczne wskazują, że pacjenci z bardzo niskim początkowym stężeniem hemoglobiny (<6,8 g/dl lub < 4,25 mmol/l) mogą wymagać wyższych dawek podtrzymujących, niż pacjenci, u których początkowe stężenie hemoglobiny było wyższe od 6,8 g/dl lub 4,25 mmol/l.

Dorośli pacjenci poddawani dializie otrzewnowej

Retacrit należy podawać podskórnie lub dożylnie.

Leczenie składa się z dwóch faz:

1. Faza korygowania: Dawka początkowa: 50 j.m./kg mc. 2 razy w tygodniu.
2. Faza podtrzymywania: Dostosowanie dawkowania w celu utrzymania stężenia hemoglobiny na żądanym stężeniu: hemoglobina (Hb) między 10 i 12 g/dl [6,2-7,5 mmol/l]. Dawka podtrzymująca między 25 i 50 j.m./kg mc., podawana 2 razy w tygodniu w 2 równych dawkach.

- *Pacjenci dorośli z niewydolnością nerek jeszcze nie leczeni dializą*

Retacrit należy podawać podskórnie lub dożylnie.

Leczenie składa się z dwóch faz:

1. Faza korygowania: Dawka początkowa 50 j.m./kg mc. podawana 3 razy w tygodniu, po której w razie konieczności następuje zwiększenie dawki w krokach po 25 j.m./kg mc. (3 razy w tygodniu), aż do osiągnięcia pożądanej wartości docelowej (zwiększenie należy przeprowadzić w interwałach długości co najmniej czterech tygodni).
2. Faza podtrzymywania: Dostosowanie dawkowania w celu utrzymania stężenia hemoglobiny na żądanym stężeniu: hemoglobina (Hb) między 10 i 12 g/dl [6,2-7,5 mmol/l]. Dawka podtrzymująca między 17 i 33 j.m./kg mc. podawana 3 razy w tygodniu.

Nie wolno podawać dawki większej niż 200 j.m./kg mc., 3 razy na tydzień.

- *Leczenie pacjentów z niedokrwistością w przebiegu chemioterapii*

U pacjentów z niedokrwistością (tj. stężenie hemoglobiny ≤ 10 g/dl (6.2 mmol/l) Retacrit należy podawać drogą podskórną. Objawy i następstwa niedokrwistości mogą różnić się w zależności od wieku, płci i ogólnego nasilenia choroby; wymagane jest przeprowadzenie przez lekarza oceny

przebiegu choroby i stanu klinicznego danego pacjenta.

Ze względu na zmienność między poszczególnymi pacjentami, sporadycznie u poszczególnych pacjentów można obserwować uzyskanie stężenia powyżej lub poniżej docelowego stężenia hemoglobiny. Zmienność stężenia hemoglobiny należy korygować poprzez dostosowanie dawki, z uwzględnieniem docelowego zakresu stężeń od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać utrzymywania stężenia hemoglobiny na poziomie ponad 12 g/dl (7,5 mmol/l); wskazówki dotyczące właściwej modyfikacji dawki przy wstąpieniu stężeń hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l) podano poniżej. Należy unikać zwiększania stężenia hemoglobiny o ponad 2 g/dl (1,25 mmol/l) w okresie czterech tygodni. Jeśli do tego dojdzie, należy odpowiednio zmodyfikować dawkę, zgodnie z podanymi zaleceniami.

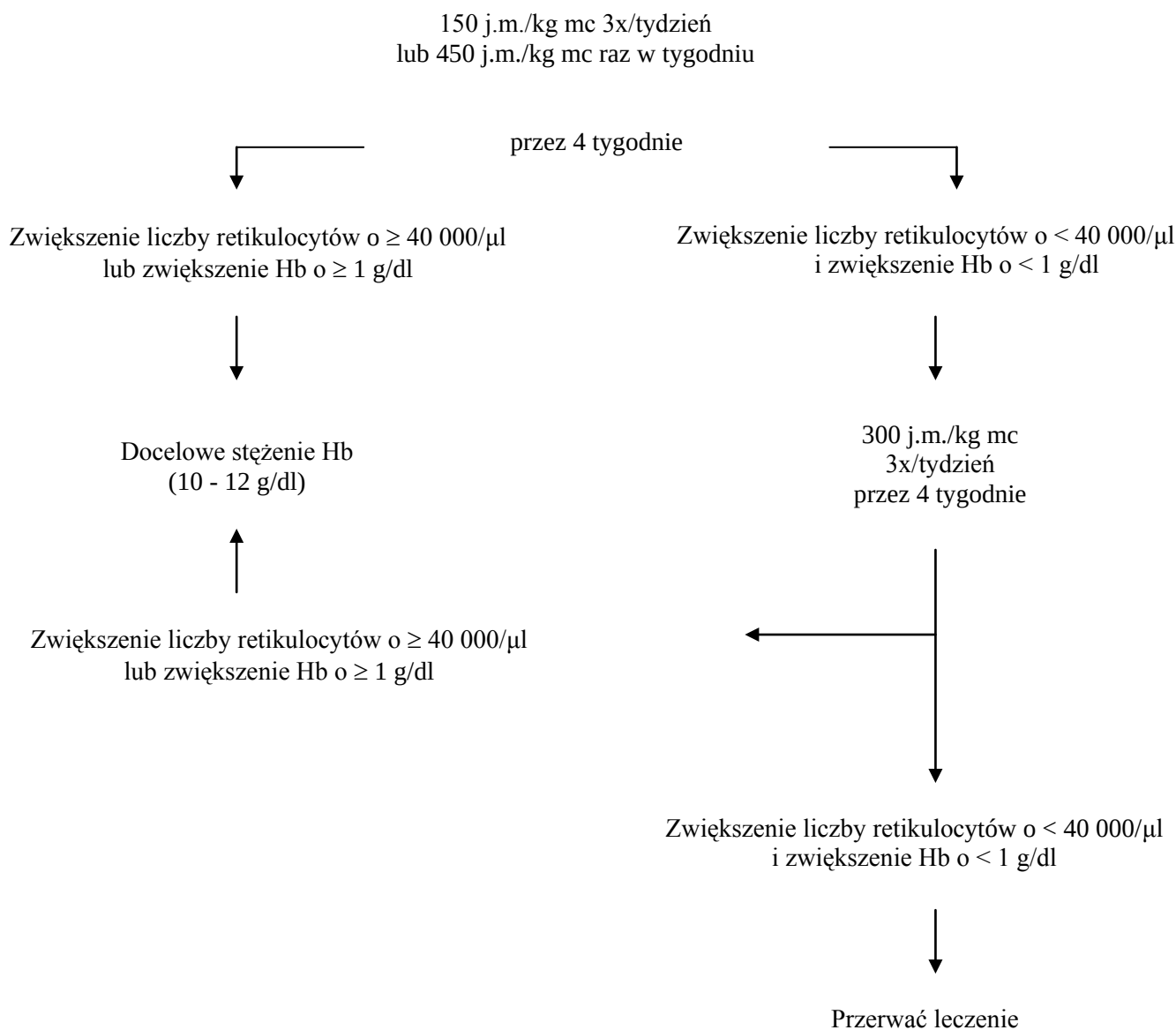
Należy ściśle monitorować pacjentów, aby zapewnić, że do kontroli objawów niedokrwistości stosowana jest najmniejsza zatwierdzona dawka Retacrit.

Leczenie Retacrit należy kontynuować przez miesiąc po zakończeniu chemioterapii.

Dawka początkowa wynosi 150 j.m./kg mc. ciała, podawana podskórną 3 razy w tygodniu. Alternatywnie, Retacrit można podawać podskórną raz w tygodniu w dawce początkowej 450 j.m./kg.

Jeśli po 4 tygodniach leczenia stężenie hemoglobiny wzrosło o co najmniej 1 g/dl (0,62 mmol/l) lub zwiększa się liczba retikulocytów o $\geq 40\,000$ komórek/ μ l ponad wartość wyjściową, dawka powinna pozostać na stężenie 150 j.m./kg podawanych 3 razy w tygodniu, lub na stężenie 450 j.m./kg raz w tygodniu. Jeśli zwiększenie stężenia hemoglobiny jest mniejsze niż 1 g/dl ($< 0,62$ mmol/l) a liczba retikulocytów wzrosła o mniej niż 40 000 komórek/ μ l ponad wartość wyjściową, należy zwiększyć dawkę do 300 j.m./kg mc. podawanych 3 razy w tygodniu. Jeśli po kolejnych 4 tygodniach podawania 300 j.m./kg mc. 3 razy w tygodniu stężenie hemoglobiny wzrosło o 1 g/dl (0,62 mmol/l) albo więcej, lub liczba retikulocytów powyżej wzrosła o 40 000 komórek/ μ l lub więcej, dawka powinna pozostać na stężenie 300 j.m./kg podawanych 3 razy w tygodniu. Jeśli jednak stężenie hemoglobiny zwiększy się o mniej niż 1 g/dl ($< 0,62$ mmol/l), zaś liczba retikulocytów wzrosła o mniej niż 40 000 komórek/ μ l ponad wartość wyjściową, uzyskanie odpowiedzi jest mało prawdopodobne i należy przerwać podawanie leku.

Zalecany sposób dawkowania przedstawia poniższy schemat:



Po osiągnięciu celu terapeutycznego u danego pacjenta należy zmniejszyć dawkę o 25% do 50%, aby utrzymać stężenie hemoglobiny na tym poziomie. Należy rozważyć odpowiednie dostosowanie wielkości dawki.

Dostosowanie dawki

Przy szybkości zwiększania stężenia hemoglobiny większej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) w ciągu miesiąca, należy zmniejszyć dawkę Retacrit o ok. 25 do 50%. Jeśli stężenie hemoglobiny przewyższa 12 g/dl (7,5 mmol/l), leczenie należy przerwać, póki stężenie nie spadnie do 12 g/dl (7,5 mmol/l) lub niżej, a następnie podjąć ponownie leczenie podając dawkę Retacrit o 25% niższą od poprzedniej dawki.

– Leczenie pacjentów dorosłych zakwalifikowanych do zabiegu chirurgicznego z zastosowaniem autotransfuzji

Retacrit należy podawać drogą dożylną.

W przypadku pobierania krwi, Retacrit należy podać po zakończeniu procedury pobierania krwi.

Pacjenci z łagodną niedokrwistością (wartość hematokrytu 33-39%), wymagającą wcześniejszego podania 4 lub więcej jednostek krwi, powinni być leczeni Retacrit w dawce 600 j.m./kg masy ciała, podawanej 2 razy w tygodniu przez 3 tygodnie przed zabiegiem chirurgicznym.

Wszyscy pacjenci otrzymujący Retacrit powinni otrzymywać odpowiednie uzupełnienie żelaza (np. doustne podawanie dawki 200 mg żelaza pierwiastkowego na dobę) przez cały czas leczenia. Uzupełnienie żelaza należy rozpocząć możliwie szybko, nawet kilka tygodni przed rozpoczęciem procedury pobierania autologicznych krwinek, aby osiągnąć duży zapas żelaza przed rozpoczęciem podawania Retacrit.

Leczenie pacjentów dorosłych zakwalifikowanych do dużych operacji ortopedycznych w trybie planowym

Retacrit należy podawać drogą podskórną.

Dawkę 600 j.m./kg mc. należy podawać raz na tydzień przez trzy tygodnie (dni 21, 14 i 7) przed operacją i w dniu operacji (dzień 0). Jeśli trzeba skrócić czas przygotowania do operacji do poniżej trzech tygodni, należy podawać dawkę 300 j.m./kg mc. raz na dobę przez 10 kolejnych dni przed operacją, w dniu operacji i przez cztery dni po operacji. Jeśli w badaniach hematologicznych w okresie przedoperacyjnym stężenie hemoglobiny osiągnie wartość 15 g/dl lub większą, podawanie produktu Retacrit należy przerwać i nie podawać kolejnych dawek.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Retacrit należy wyrównać niedobór żelaza. Dodatkowo, w trakcie leczenia produktem Retacrit wszyscy pacjenci powinni otrzymywać właściwą suplementację żelaza (np. doustnie 200 mg żelaza Fe²⁺ na dobę). Jeśli to możliwe, w celu uzyskania odpowiednich zapasów żelaza uzupełnianie żelaza należy rozpocząć przed leczeniem produktem Retacrit.

Sposób podawania

Instrukcja postępowania z produktem leczniczym przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Podawanie dożylnie

Dawkę należy podawać przez co najmniej 1-5 minut, w zależności od wielkości całej dawki. U pacjentów poddawanych hemodializie, można podać dużą jednorazową dawkę w trakcie sesji dializy poprzez odpowiedni wlot dożylny w linii dializowania. Alternatywnie, wstrzyknięcia można dokonać na zakończenie sesji dializy poprzez przetokę w drenach dochodzących do igły, po czym należy podać 10 ml roztworu chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%), aby przepłukać dreny i zapewnić wprowadzenie produktu do systemu krążenia.

Wolniejsze wstrzykiwanie zaleca się u pacjentów, którzy reagują na leczenie pojawieniem się objawów grypopodobnych.

Leku Retacrit nie należy podawać w infuzji dożylny.

Leku Retacrit nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi (patrz punkt 6.2).

Podawanie podskórne

Ogólnie rzecz biorąc, nie należy przekraczać maksymalnej objętości 1 ml na jedno wstrzyknięcie. W przypadku większych objętości, należy dokonać wstrzyknięcia w więcej niż jednym miejscu.

Zastrzyki aplikuje się w kończyny oraz przednią ścianę jamy brzusznej.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Pacjentom, u których leczenie dowolną erytropoetyną prowadzi do wybiórczej aplazji czerwonych krwinek (PRCA – *Pure Red Cell Aplasia*), nie wolno podawać Retacrit ani żadnej innej erytropoetyny (patrz punkt 4.4).
- Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze.
- Podawanie preparatu 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 stwierdzoną w wywiadzie. We wskazaniu do dużych operacji ortopedycznych produkt jest przeciwwskazany u pacjentów z zaawansowaną chorobą tętnic wieńcowych, obwodowych, szyjnych lub mózgowych, w tym u chorych ze świeżym zawałem serca lub epizodem mózgowo-naczyniowym.

- Pacjenci, którzy z jakiegokolwiek powodu nie mogą otrzymywać odpowiedniej profilaktyki przeciwzakrzepowej.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Informacje ogólne

Podobnie jak u wszystkich pacjentów otrzymujących erytropoetynę, może pojawić się wzrost ciśnienia krwi w trakcie leczenia za pomocą Retacrit. U wszystkich pacjentów nigdy nie leczonych epoetyną jak też u pacjentów poddanych leczeniu wstępnemu należy ściśle monitorować i odpowiednio kontrolować ciśnienie krwi przed rozpoczęciem, w chwili rozpoczęcia oraz w trakcie leczenia za pomocą Retacrit. Może zajść konieczność wprowadzenia dodatkowego leczenia przeciw nadciśnieniu lub zwiększenia już prowadzonego leczenia przeciw nadciśnieniu. Jeśli ciśnienie krwi nie poddaje się kontroli, należy przerwać podawanie Retacrit.

Retacrit należy również stosować ostrożnie u pacjentów z padaczką oraz przewlekłą niewydolnością wątroby.

Podczas leczenia erytropoetyną 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.

Wszelkie inne przyczyny niedokrwistości (niedobór żelaza, hemoliza, utrata krwi, niedobory witaminy B₁₂ lub soli kwasu foliowego) powinny zostać wzięte pod uwagę i poddane leczeniu przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia za pomocą Retacrit. W większości przypadków, jednocześnie ze zwiększeniem wartości hematokrytu występuje zmniejszenie stężenia ferrytyny w surowicy. Aby zapewnić optymalną reakcję na erytropoetynę, należy zapewnić odpowiednie zapasy żelaza:

- uzupełnienie żelaza, np. zaleca się podawanie doustne 200-300 mg/dobę (100-200 mg/dobę u dzieci) u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, u których stężenie ferrytyny w surowicy wynosi poniżej 100 ng/ml
- zaleca się doustne podawanie 200-300 mg żelaza /dobę u wszystkich pacjentów chorych na nowotwory, u których wysycenie transferyny wynosi poniżej 20%.

Wszystkie te dodatkowe czynniki związane z niedokrwistością należy dokładnie rozważyć przy podejmowaniu decyzji o zwiększeniu dawki erytropoetyny u pacjentów chorych na nowotwory.

Jeśli wystąpi paradoksalne zmniejszenie stężenia hemoglobiny i ciężka niedokrwistość połączona ze zmniejszeniem liczby retikulocytów, należy przerwać leczenie epoetyną i wykonać badanie na obecność przeciwciał przeciw erytropoetynie. Zgłaszano przypadki występowania takich przeciwciał u pacjentów z zapaleniem wątroby typu C, leczonych jednocześnie interferonem i rybawiryną oraz epoetynami. Nie jest zatwierdzone wskazanie do stosowania epoetyn w przypadku niedokrwistości występującej w przebiegu zapalenia wątroby typu C.

W celu poprawy kontroli stosowania czynników stymulujących erytropoezę (ESA, ang. *Erythropoiesis Stimulating Agents*), w dokumentacji pacjenta należy wyraźnie odnotować nazwę przepisanego czynnika stymulującego erytropoezę (ESA).

Podczas przygotowania do zabiegów chirurgicznych zawsze trzeba przestrzegać dobrych praktyk zarządzania zasobami krwi.

Ten produkt leczniczy zawiera fenyloalaninę, która może być szkodliwa dla osób chorych na fenyloketonurię.

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, tzn. zasadniczo jest "wolny od sodu".

Pacjenci zakwalifikowani do dużych operacji ortopedycznych w trybie planowym

U pacjentów zakwalifikowanych do dużych operacji ortopedycznych w trybie planowym, przed rozpoczęciem leczenia produktem Retacrit należy ustalić przyczynę niedokrwistości i jeśli to możliwe wdrożyć odpowiednie leczenie.

W tej populacji może występować ryzyko incydentów zakrzepowych i należy starannie rozważyć tę możliwość wobec korzyści wynikających z leczenia.

Pacjenci powinni otrzymywać odpowiednią profilaktykę przeciwzakrzepową, ponieważ u chorych poddawanych zabiegom operacyjnym mogą wystąpić zaburzenia zakrzepowe i naczyniowe, zwłaszcza u osób z istniejącymi chorobami sercowo-naczyniowymi. Ponadto należy podjąć szczególne środki ostrożności u pacjentów ze skłonnością do rozwoju zakrzepicy żył głębokich. Również u pacjentów z wyjściowym stężeniem hemoglobiny > 13 g/dl nie można wykluczyć, że leczenie produktem Retacrit może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem zaburzeń zakrzepowych w okresie pooperacyjnym. Z tego względu leku nie należy stosować u pacjentów z wyjściowym stężeniem hemoglobiny > 13 g/dl.

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek

Stężenie hemoglobiny

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek podtrzymywane stężenie hemoglobiny nie powinno przekroczyć górnej granicy docelowego stężenia hemoglobiny, zgodnie z zaleceniami w punkcie 4.2. W badaniach klinicznych obserwowano zwiększone ryzyko zgonu, poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych lub zdarzeń naczyniowo-mózgowych, w tym udaru mózgu, przy podawaniu ESA do uzyskania docelowego stężenia hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrolowane badania kliniczne nie wykazały istotnych korzyści związanych z podawaniem epoetyn przy stężeniu hemoglobiny przekraczającym stężenie wymagane do opanowania objawów niedokrwistości i uniknięcia przetoczenia krwi.

Należy regularnie oznaczać stężenie hemoglobiny aż do chwili jego ustabilizowania, a później pomiary należy wykonywać okresowo. Aby zminimalizować ryzyko zwiększenia nadciśnienia lub pogorszenia nadciśnienia, szybkość zwiększania stężenia hemoglobiny powinna wynosić w przybliżeniu 1 g/dl (0,62 mmol/l) na miesiąc i nie powinna przekraczać 2 g/dl (1,25 mmol/l) na miesiąc.

Pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek leczonych produktem Retacrit podawanym drogą podskórną należy regularnie obserwować, czy nie wystąpi zmniejszenie skuteczności, zdefiniowane jako brak lub zmniejszenie reakcji na leczenie u pacjentów, którzy uprzednio reagowali na takie leczenie. Taki stan charakteryzuje się utrzymującym się zmniejszeniem stężenia hemoglobiny, zamiast jej zwiększenia, co powinno występować podczas podawania produktu Retacrit.

Wobec braku reakcji na leczenie erytropoetyną należy zidentyfikować czynniki sprawcze. Obejmują one: niedobór żelaza, soli kwasu foliowego lub witaminy B₁₂; zatrucie glinem; współistniejące infekcje; stany zapalne lub urazowe; utajoną utratę krwi; hemolizę oraz zwłóknienie szpiku kostnego z dowolnych przyczyn.

Bardzo rzadko opisywano przypadki wybiórczej aplazji czerwonych krwinek (PRCA) wywołanej obecnością przeciwciał u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, którym podawano erytropoetynę drogą podskórną. U pacjentów, u których występuje gwałtowny spadek skuteczności, definiowany przez obniżenie stężenia hemoglobiny (1-2 g/dl w ciągu miesiąca) oraz zwiększone zapotrzebowanie na transfuzje, należy zmierzyć liczbę retikulocytów i zbadać typowe przyczyny braku reakcji (np. niedobory żelaza, soli kwasu foliowego lub witaminy B₁₂, zatrucie glinem, infekcja lub stan zapalny, utrata krwi i hemoliza). Jeśli przyczyna nie zostanie ustalona, należy rozważyć badanie szpiku, konieczne w diagnozowaniu PRCA.

Jeśli zdiagnozowana zostanie PRCA, należy natychmiast przerwać leczenie za pomocą Retacrit i rozważyć przeprowadzenie badań na obecność przeciwciał skierowanych przeciwko erytropoetynom. U tych pacjentów nie należy zamieniać leku na inny, ponieważ przeciwciała skierowane przeciwko erytropoetynom reagują krzyżowo z innymi erytropoetynami. Należy wykluczyć inne przyczyny PRCA i wszcząć odpowiednie leczenie.

Zaleca się regularną kontrolę liczby retikulocytów w celu wykrycia możliwego pojawienia się braku skuteczności u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerkową.

W pojedynczych przypadkach zaobserwowano hiperkaliemię. U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerkową korekcja niedokrwistości może prowadzić do zwiększenia apetytu oraz zwiększonego przyjmowania potasu i białek. Może zająć konieczność okresowego dostosowania zaleceń dot. dializy, w celu zachowania stężenia mocznika, kreatyniny i potasu w żądanym przedziale. U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek należy kontrolować stężenie elektrolitów w osoczu. Jeśli podczas leczenia wykryte zostanie wysokie (lub rosnące) stężenie potasu w osoczu, należy rozważyć przerwanie podawania erytropoetyny do czasu uzyskania normalizacji stężenia (skorygowania hiperkaliemii).

W związku ze zwiększeniem wartości hematokrytu w trakcie leczenia erytropoetyną, często niezbędne jest zwiększenie dawki heparyny podczas hemodializy. Nieodpowiednia dawka heparyny może prowadzić do niedrożności systemu dializacyjnego.

Informacje dostępne do tej chwili wskazują, że korekcja niedokrwistości za pomocą erytropoetyny u pacjentów dorosłych z niewydolnością nerek, którzy jeszcze nie są poddawani dializie, nie powoduje zwiększenia tempa nasilania się niewydolności nerek.

Dorośli pacjenci z objawową niedokrwistością poddawani chemioterapii z powodu choroby nowotworowej

Podczas oceny, czy leczenie Retacrit jest odpowiednie (ryzyko konieczności poddania pacjenta transfuzji) u pacjentów poddawanych chemioterapii z powodu choroby nowotworowej, należy wziąć pod uwagę 2-3 tygodniowe opóźnienie między podaniem erytropoetyny a wywołanym erytropoetyną pojawieniem się krwinek czerwonych.

Należy ściśle monitorować stężenie hemoglobiny aż do chwili jego ustabilizowania, a później pomiary należy wykonywać okresowo. Jeśli szybkość zwiększania stężenia hemoglobiny przekracza 2 g/dl (1,25 mmol/l) na miesiąc, lub stężenie hemoglobiny przekracza 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy przeprowadzić dostosowanie dawkowania ściśle według wskazań wyszczególnionych w punkcie 4.2, w celu zminimalizowania zagrożenia powikłaniami zakrzepowymi (patrz punkt 4.2).

Ponieważ zaobserwowano zwiększoną częstość naczyniowych zdarzeń zakrzepowych (ang. TVE) u pacjentów z nowotworem, otrzymujących czynnik erytropoetynowy (patrz punkt 4.8), należy starannie zważyć to ryzyko i korzyści wynikające z leczenia Retacrit, szczególnie w przypadku pacjentów z nowotworem, u których ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowych jest podwyższone, np. z powodu otyłości lub naczyniowych zdarzeń zakrzepowych stwierdzonych w wywiadzie (np. zakrzepica żył głębokich lub zator tętnicy płucnej).

Pacjenci dorośli przygotowywani do zabiegu chirurgicznego z zastosowaniem autotransfuzji

Należy uwzględnić wszystkie specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności związane z procedurami przedoperacyjnymi autologicznych przetoczeń krwi, szczególnie z przetoczeniami uzupełniającymi ubytek krwi.

Działanie leku na rozwój nowotworu

Epoetyny są czynnikami wzrostu, które przede wszystkim stymulują wytwarzanie krwinek czerwonych. Receptory erytropoetyny mogą występować na powierzchni wielu różnych komórek

nowotworowych. Podobnie jak przy wszystkich czynnikach wzrostu, istnieje obawa, że epoetyny mogą pobudzać wzrost różnych nowotworów złośliwych. W kilku kontrolowanych badaniach klinicznych nie wykazano, by epoetyny korzystnie wpływały na całkowite przeżycie lub zmniejszenie ryzyka rozwoju guza u pacjentów z niedokrwistością i z nowotworem.

W kilku kontrolowanych badaniach klinicznych, w których epoetyny podawane były chorym na różne typy częstych nowotworów, takie jak rak płaskonabłonkowy regionu głowy i szyi, rak płuca oraz rak sutka, obserwowano niewyjaśniony wzrost śmiertelności.

W kontrolowanych badaniach klinicznych zastosowanie epoetyny alfa i innych czynników pobudzających erytropoezę wykazano:

- skrócenie czasu do progresji raka u pacjentów z zaawansowanym rakiem regionu głowy i szyi leczonych radioterapią przy podawaniu leku do uzyskania stężenia docelowego hemoglobiny przekraczającego 14 g/dl (8,7 mmol/l),
- skrócenie całkowitego przeżycia i zwiększenie liczby zgonów związane z progresją choroby po 4 miesiącach u pacjentów z rakiem piersi z przerzutami leczonych chemioterapią przy podawaniu leku do uzyskania stężenia docelowego hemoglobiny przekraczającego 12 - 14 g/dl (7,5 - 8,7 mmol/l),
- zwiększenie ryzyka zgonu przy podawaniu leku do uzyskania stężenia docelowego hemoglobiny 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacjentów z aktywnym nowotworem złośliwym nie leczonym chemioterapią ani radioterapią. W tej populacji pacjentów nie ma wskazań do stosowania czynników pobudzających erytropoezę.

Biorąc pod uwagę powyższe kwestie, w niektórych sytuacjach preferowaną metodą leczenia niedokrwistości u pacjentów z rakiem powinna być transfuzja krwi. Decyzję o zastosowaniu rekombinowanej erytropoetyny należy podjąć po ocenie korzyści i ryzyka dla danego pacjenta, a także biorąc pod uwagę konkretny kontekst kliniczny. Czynniki, które należy rozważyć w tej ocenie, obejmują rodzaj nowotworu i jego stopień zaawansowania, nasilenie niedokrwistości, przewidywaną długość życia, środowisko, w którym pacjent jest leczony oraz preferencje pacjenta (patrz punkt 5.1).

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Brak dowodów potwierdzających wpływ erytropoetyny na metabolizm innych produktów leczniczych.

Istnieje jednak możliwość interakcji z innymi produktami leczniczymi, ponieważ cyklosporyna wiązana jest przez erytrocyty. Jeśli erytropoetyna stosowana jest równocześnie z cyklosporyną, należy kontrolować stężenie cyklosporyny we krwi pacjenta i dostosować dawki cyklosporyny odpowiednio do wzrastających wartości hematokrytu.

Brak danych wskazujących na interakcję pomiędzy epoetyną alfa i G-CSF (czynnik stymulujący powstawanie granulocytów) lub GM-CSF (czynnik stymulujący powstawanie granulocytów i makrofagów) pod względem różnicowania hematologicznego lub proliferacji komórek guza uzyskanych drogą biopsji, ocenianych w badaniach *in vitro*.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Nie przeprowadzono odpowiednich, dobrze kontrolowanych badań u kobiet ciężarnych. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). W związku z tym, erytropoetynę należy stosować w okresie ciąży i laktacji jedynie wtedy, kiedy potencjalne korzyści związane z podawaniem leku przeważają nad ryzykiem dla płodu.

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

Retacrit nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Retacrit jest biologicznym produktem leczniczym. Dane uzyskane w badaniach klinicznych nad Retacrit są zgodne z profilem bezpieczeństwa innych erytropoetyn dopuszczonych do użytku. Na podstawie wyników badań klinicznych nad innymi erytropoetynami dopuszczonymi do użytku, szacuje się, że u około 8% pacjentów leczonych erytropoetyną wystąpią objawy niepożądane. Objawy niepożądane podczas leczenia erytropoetyną obserwuje się głównie u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek lub z chorobą nowotworową i są to najczęściej: zależne od dawki podwyższenie ciśnienia tętniczego krwi oraz bóle głowy. Może wystąpić przełom nadciśnieniowy z objawami typu encefalopatii. Należy zwrócić uwagę na nagłe kłujące bóle głowy o typie migreny, które mogą być sygnałem ostrzegawczym.

U pacjentów otrzymujących leki erytropoetyczne, opisywano zakrzepowe zdarzenia naczyniowe, takie jak niedokrwienie mięśnia sercowego, zawał serca, epizody naczyniomózgowe (krwotok mózgowy i udar mózgu), przemijające napady niedokrwienne, zakrzepica żył głębokich, zakrzepica tętnicza, zatory płucne, tętniaki, zakrzepica naczyń siatkówki i wykrzepianie w sztucznej nerce.

Erytroblastopenia (PRCA) zależna od przeciwciał była opisywana po miesiącach lub latach leczenia epoetyną alfa. U większości tych pacjentów stwierdzono przeciwciała przeciwko erytropoetynom (patrz punkty 4.3 i 4.4).

W tym punkcie częstość występowania działań niepożądanych zdefiniowano następująco: bardzo często (>1/10); często (>1/100 do <10); niezbyt często (>1/1000 do <100); rzadko (>1/10 000 do <1000); bardzo rzadko (<10 000); częstość nieznana (nie można ocenić częstości na podstawie dostępnych danych);

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo rzadko	Małopłytkowość (patrz punkt 4.4)
	Nie znana	Erytroblastopenia zależna od przeciwciał (PRCA)
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Reakcje nadwrażliwości
	Bardzo rzadko	Reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Zawroty głowy (u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek), ból głowy (u pacjentów z nowotworami)
	Często	Zawroty głowy (u pacjentów z nowotworami), ból głowy (u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek), udar mózgu
	Niezbyt często	Krwotok mózgowy
	Nie znana	Zawał mózgu, przemijające napady niedokrwienne, encefalopatia z powodu przełomu nadciśnieniowego
Zaburzenia oka	Nie znana	Zakrzepica naczyń siatkówki
Zaburzenia serca	Nie znana	Niedokrwienie mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe	Często	Zakrzepica żył głębokich (u pacjentów z nowotworami)
	Nie znana	Tętniaki, zakrzepica naczyń tętniczych, zakrzepica żył głębokich (u pacjentów z

		przewlekłą niewydolnością nerek), przełom nadciśnieniowy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Zator płucny (u pacjentów z nowotworami)
	Nie znana	Zator płucny (u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Nieswoiste wysypki skórne
	Bardzo rzadko	Obrzęk naczynioruchowy
	Nie znana	Świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból stawów (u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek)
	Często	Ból stawów (u pacjentów z nowotworami)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Objawy podobne do grypy (u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek), osłabienie (u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek), uczucie zmęczenia (u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek)
	Często	Objawy podobne do grypy (u pacjentów z nowotworami), osłabienie (u pacjentów z nowotworami), uczucie zmęczenia (u pacjentów z nowotworami)
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Często	Zakrzepy powstające w sztucznej nerce

Pacjenci dorośli i pediatryczni poddawani hemodializie, pacjenci dorośli poddawani dializie otrzewnowej i pacjenci dorośli z niewydolnością nerek nie poddawani jeszcze dializoterapii

Najczęstszym działaniem niepożądanym podczas leczenia epoetyną alfa jest zależne od dawki zwiększenie ciśnienia tętniczego lub nasilenie istniejącego nadciśnienia. Zwiększenie ciśnienia tętniczego można kontrolować lekami. Ponadto zaleca się monitorowanie ciśnienia tętniczego, szczególnie na początku leczenia. W pojedynczych przypadkach u pacjentów z prawidłowym lub niskim ciśnieniem tętniczym krwi obserwowano również następujące reakcje: przełom nadciśnieniowy z objawami typu encefalopatii (np. bóle głowy i stan splątania) i uogólnione drgawki toniczno-kloniczne, wymagające natychmiastowej opieki lekarskiej i intensywnej opieki medycznej. Należy zwrócić szczególną uwagę na nagłe kłujące bóle głowy o typie migreny, które mogą być sygnałem ostrzegawczym.

Mogą powstawać zakrzepy w obrębie przetoki tętniczo-żylniej, zwłaszcza u pacjentów z tendencją do hipotonii lub z powikłaniami przetoki tętniczo-żylniej (np. zwężenia, tętniaki, itd.). U tych pacjentów zaleca się wczesną kontrolę przetoki i profilaktykę przeciwzakrzepową, np. przez podawanie kwasu acetylosalicylowego.

Pacjenci dorośli z nowotworem i objawową niedokrwistością leczeni chemioterapią

U pacjentów leczonych epoetyną alfa może wystąpić nadciśnienie tętnicze, więc należy ściśle kontrolować stężenie hemoglobiny i ciśnienie tętnicze krwi.

U pacjentów otrzymujących leki erytropoetyczne obserwowano zwiększoną częstość występowania zakrzepowych zdarzeń naczyniowych (patrz punkt 4.4 i punkt 4.8 - Ogólne).

Pacjenci przygotowani do zabiegów chirurgicznych

Niezależnie od leczenia erytropoetyną, u pacjentów poddawanych zabiegowi chirurgicznemu mogą wystąpić powikłania zakrzepowe i naczyniowe, szczególnie u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego po wielokrotnych zabiegach upuszczania krwi. Dlatego u takich pacjentów należy przeprowadzić rutynowe przetoczenie uzupełniające ubytek krwi.

U pacjentów z wyjściowym stężeniem hemoglobiny > 13 g/dl nie można wykluczyć, że leczenie produktem Retacrit może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem naczyniowych zdarzeń zakrzepowych w okresie pooperacyjnym.

4.9 Przedawkowanie

Przedział terapeutyczny erytropoetyny jest bardzo szeroki. Przedawkowanie erytropoetyny może wywołać skutki będące przedłużeniem skutków farmakologicznych hormonu. Można dokonać upuszczenia krwi w razie zbyt wysokiego stężenia hemoglobiny. Należy zapewnić dodatkową opiekę wspomagającą w razie konieczności.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w niedokrwistości, erytropoetyna
Kod ATC: B03XA01

Retacrit jest biopodobnym produktem leczniczym. Szczegółowe informacje są dostępne na stronie internetowej European Medicines Agency: <http://www.ema.europa.eu>.

Erytropoetyna jest glikoproteiną, która – jako czynnik stymulujący mitozę oraz hormon odpowiedzialny za różnicowanie się komórek – pobudza tworzenie się erytrocytów z komórek prekursorowych przedziału hemocytoblastu.

Pozorna masa cząsteczkowa erytropoetyny wynosi 32 000 – 40 000 daltonów. Część białkowa cząsteczki odpowiada za ok. 58% całkowitej masy cząsteczkowej i składa się ze 165 aminokwasów. Cztery łańcuchy węglowodanowe łączą się z białkiem przez trzy wiązania N-glikozydowe i jedno wiązanie O-glikozydowe. Epoetyna zeta ma identyczną sekwencję aminokwasów i skład węglowodanowy jak endogenna ludzka erytropoetyna, izolowana z moczu chorych na niedokrwistość.

Skuteczność biologiczną erytropoetyny wykazano w wielu modelach zwierzęcych *in vivo* (na szczurach zdrowych i z niedokrwistością oraz na myszach z polycytemią). Po podaniu erytropoetyny zwiększa się liczba erytrocytów, stężenie hemoglobiny i liczba retikulocytów, a także zwiększa się wbudowywanie żelaza ^{59}Fe .

In vitro, po inkubacji z erytropoetyną, wykazano zwiększenie wbudowywania ^3H -tymidyny do erytroidalnych komórek jądrzastych śledziony (w hodowli komórek śledziony mysiej). W badaniach na hodowlach komórek szpiku ludzkiego można było wykazać, że erytropoetyna swoiście pobudza wytwarzanie krwinek czerwonych i nie wywiera wpływu na powstawanie krwinek białych. Nie było możliwe wykazanie, aby erytropoetyna działała cytotoksycznie na komórki szpiku kostnego.

Jak w przypadku innych krwiotwórczych czynników wzrostu, wykazano *in vitro* pobudzające właściwości erytropoetyny wobec komórek śródbłonna.

721 pacjentów chorych na nowotwór, otrzymujących chemioterapię bez platyny objęto trzema badaniami kontrolowanymi placebo, w tym 389 pacjentów ze złośliwymi nowotworami hematologicznymi (221 – szpiczak mnogi, 144 – chłoniak nieziarniczy i 24 inne złośliwe nowotwory

hematologiczne) oraz 332 pacjentów z nowotworami litymi (172 – nowotwory piersi, 64 – nowotwory ginekologiczne, 23 – nowotwory płuc, 22 – nowotwory prostaty, 21 – nowotwory żołądkowo-jelitowe i 30 innych odmian nowotworów). Dwa duże badania otwarte objęły 2697 pacjentów chorych na nowotwory i otrzymujących chemioterapię bez platyny, w tym 1895 z nowotworami litymi (683 – nowotwory piersi, 260 – nowotwory płuc, 174 – nowotwory ginekologiczne, 300 – nowotwory żołądkowo-jelitowe i 478 innych odmian nowotworów) i 802 pacjentów z nowotworami hematologicznymi.

Prospektywne, randomizowane, kontrolowane placebo badanie, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby na 375 pacjentach z niedokrwistością, chorych na różne formy nowotworów (z wyjątkiem nowotworów złośliwych pochodzenia szpikowego) wykazało znaczącą redukcję następstw związanych z niedokrwistością (np. zmęczenie, obniżenie energii oraz ruchliwości), mierzonych za pomocą następujących instrumentów i skal: ogólna skala Funkcjonalnej Oceny Leczenia Nowotworów - Niedokrwistość (ang. FACT-An), podskala FACT-An - Osłabienie oraz Liniowa Skala Analogowa Nowotworów (ang. CLAS). Dwa inne, mniejsze badania randomizowane i kontrolowane placebo nie wykazały znaczącej poprawy parametrów jakości życia, odpowiednio, na skalach EORTC-QLQ-C30 oraz CLAS.

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

Przeżywalność i progresję nowotworu badano w pięciu kontrolowanych badaniach klinicznych obejmujących 2833 pacjentów, z czego cztery badania prowadzono metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolą stosującą placebo, natomiast jedno badanie było badaniem otwartym. Badania obejmowały zarówno pacjentów leczonych chemioterapią (dwa badania) jak i oceniały populację pacjentów, u których nie ma wskazań do stosowania czynników pobudzających erytropoezę: niedokrwistość u pacjentów z nowotworem nieotrzymujących chemioterapii i pacjenci z nowotworem głowy i szyi leczeni radioterapią. Docelowe stężenie hemoglobiny w dwóch badaniach wynosiło > 13 g/dl; w pozostałych trzech badaniach wynosiło 12 - 14 g/dl. W badaniu otwartym nie wykazano różnicy pod względem całkowitej przeżywalności pacjentów leczonych rekombinowaną erytropoetyną ludzką w porównaniu do grupy kontrolnej. W czterech badaniach kontrolowanych placebo, współczynnik ryzyka dla całkowitego przeżycia mieścił się w zakresie od 1,25 do 2,47 na korzyść grup kontrolnych. Badania te wykazały stały, niewyjaśniony, statystycznie istotny wzrost śmiertelności u pacjentów z niedokrwistością związaną z różnymi częstymi nowotworami, którzy byli leczeni rekombinowaną erytropoetyną ludzką, w porównaniu do grupy kontrolnej. Wyniki dotyczące całkowitego przeżycia w tych badaniach nie mogły zostać w zadowalający sposób wyjaśnione różnicami w częstości zakrzepicy i związanych z nią powikłań pomiędzy chorymi otrzymującymi rekombinowaną erytropoetyną ludzką a grupą kontrolną.

Dokonano również systematycznego przeglądu obejmującego ponad 9000 pacjentów z nowotworem, uczestniczących w 57 badaniach klinicznych. Metaanaliza danych dotyczących łącznego przeżycia wykazała wartość punktu estymacji ryzyka względnego równą 1,08 na korzyść grupy kontrolnej (95% CI: 0,99, 1,18; 42 badania i 8167 pacjentów). U pacjentów leczonych rekombinowaną erytropoetyną ludzką stwierdzono zwiększone ryzyko występowania zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (RR 1,67, 95% CI: 1,35, 2,06, 35 badań i 6769 pacjentów). Zwiększone ryzyko występowania zdarzeń zakrzepowo-zatorowych obserwowano u pacjentów z nowotworem leczonych rekombinowaną erytropoetyną ludzką, przy czym nie można wykluczyć niekorzystnego wpływu na całkowite przeżycie. Zakres, w jakim wyniki te mogą dotyczyć podawania rekombinowanej erytropoetyny ludzkiej pacjentom z nowotworem leczonym chemioterapią, w celu uzyskania stężeń hemoglobiny poniżej 13 g/dl, pozostaje niejasny, ponieważ oceniane dane obejmowały tylko kilku pacjentów z taką charakterystyką kliniczną.

Przeprowadzono również analizę u ponad 13 900 pacjentów z rakiem (leczonych chemioterapią, radioterapią, chemioradioterapią lub nie leczonych), którzy uczestniczyli w 53 kontrolowanych badaniach klinicznych różnych epoetyn. Metaanaliza danych dotyczących całkowitego czasu przeżycia wykazała estymację punktową współczynnika ryzyka 1,06 na korzyść kontroli (95% CI:

1,00, 1,25; 53 badania i 13 933 pacjentów), podczas gdy u pacjentów z rakiem leczonych chemioterapią współczynnik ryzyka całkowitego przeżycia wynosił 1.04 (95% CI: 0,97, 1,11; 38 badań i 10 441 pacjentów). U pacjentów z rakiem leczonych rekombinowaną ludzką erytropoetyną, metaanaliza wykazała również spójnie znaczące zwiększenie względnego ryzyka zdarzeń zakrzepowozatorowych (patrz punkt 4.4).

W randomizowanym badaniu klinicznym, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną stosującą placebo, u 4038 pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek i cukrzycą typu 2., nie poddawanych dializie, oraz ze stężeniem hemoglobiny ≤ 11 g/dL, podawano darbopoetynę alfa w celu osiągnięcia docelowego stężenia hemoglobiny 13 g/dL lub placebo (patrz punkt 4.4). W tym badaniu nie osiągnięto żadnego pierwszorzędowego celu, jakim było wykazanie zmniejszenia ryzyka zgonów z wszystkich przyczyn, chorobowości sercowo-naczyniowej lub schyłkowej choroby nerek (ESRD, ang. *End Stage Renal Disease*). Analiza pojedynczych składowych złożonych punktów końcowych wykazała następujące wartości współczynnika ryzyka (HR, ang. *Hazard Ratio*) (95% CI): zgon 1,05 (od 0,92 do 1,21), udar mózgu 1,92 (od 1,38 do 2,68), zastoinowa niewydolność serca (CHF, ang. *Congestive Heart Failure*) 0,89 (od 0,74 do 1,08), zawał serca (MI, ang. *Myocardial Infarction*) 0,96 (od 0,75 do 1,23), hospitalizacja z powodu niedokrwienia mięśnia serca 0,84 (od 0,55 do 1,27), schyłkowa choroba nerek (ESRD) 1,02 (od 0,87 do 1,18).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Podawanie dożylnie

Pomiar erytropoetyny po wielokrotnym podaniu dożylnym wykazał okres półtrwania równy w przybliżeniu 4 godziny u zwykłych ochotników, oraz nieco przedłużony okres półtrwania u pacjentów z niewydolnością nerek, równy około 5 godzin. U dzieci obserwowano okres półtrwania równy około 6 godzin.

Podawanie podskórne

Po wstrzyknięciu podskórnym, stężenia erytropoetyny w surowicy są znacznie niższe, niż stężenia osiągane po wstrzyknięciu dożylnym. Stężenia te powoli rosną i osiągają wartość szczytową między 12 i 18 godziną po podaniu dawki. Wartość szczytowa zawsze jest znacznie niższa od wartości szczytowej osiąganej przez podawanie dożylnie (ok. 1/20 tej wartości).

Nie występuje nagromadzenie. Stężenia pozostają takie same, bez względu na to, czy pomiar został wykonany 24 godziny po pierwszym wstrzyknięciu, czy 24 godziny po ostatnim wstrzyknięciu.

Trudno ocenić okres półtrwania dla podawania podskórnego. Szacuje się go na 24 godziny. Biodostępność erytropoetyny podawanej podskórnie jest znacznie niższa i wynosi w przybliżeniu 20% w porównaniu do podania dożylnego.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W niektórych przedklinicznych badaniach toksykologicznych na psach i szczurach, ale nie na małpach, leczenie erytropoetyną wiązało się z podklinicznym zwłóknieniem szpiku kostnego (zwłóknienie szpiku kostnego jest znanym powikłaniem przewlekłej niewydolności nerek u ludzi i może być związane z wtórną nadczynnością przytarczyc lub z nieznanymi czynnikami. Częstość występowania zwłóknienia szpiku kostnego nie zwiększyła się w badaniu pacjentów poddawanych hemodializie, których leczono erytropoetyną przez 3 lata, w porównaniu z grupą kontrolną pacjentów poddawanych dializie, którzy nie byli leczeni erytropoetyną).

Badania na zwierzętach wykazały, że erytropoetyna zmniejsza masę płodu, opóźnia kostnienie i zwiększa śmiertelność płodów, gdy podawana jest w dawkach tygodniowych, przekraczających w przybliżeniu 20-krotnie zalecaną dla ludzi dawkę tygodniową. Zmiany te interpretowane są jako wtórne wobec zmniejszonego przyrostu masy ciała matki.

Erytropoetyna nie powodowała żadnych zmian w badaniach mutagenności kultur komórek bakteryjnych i komórek ssaków, ani w teście mikrojąderekowym przeprowadzanym *in vivo* na myszach. Nie przeprowadzono długotrwałych badań działania rakotwórczego. Istnieją w literaturze

sprzeczne doniesienia, dotyczące możliwości działania erytropoetyny jako istotnego czynnika proliferacji nowotworów. Doniesienia te opierają się na wynikach badanych *in vitro* próbek nowotworów ludzkich, ale ich znaczenie kliniczne jest niepewne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Disodu fosforan dwuwodny
Sodu diwodorofosforan dwuwodny
Sodu chlorek
Wapnia chlorek dwuwodny
Polisorbat 20
Glicyna
Leucyna
Izoleucyna
Treonina
Kwas glutaminowy
Feniloalanina
Woda do wstrzykiwań
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)
Kwas solny (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności, produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać ampułkostrzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

W celu ambulatoryjnego podawania leku pacjent może wyjąć produkt z lodówki i przechowywać go w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez jeden okres nie dłuższy niż 3 dni.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułkostrzykawka ze szkła typu I z zamocowaną na stałe stalową igłą i powlekaną teflonem końcówką tłoka.

Każda ampułkostrzykawka zawiera 0,9 ml roztworu do wstrzykiwań.

Każde opakowanie zawiera 1 lub 6 ampułkostrzykawkę.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Instrukcje stosowania Retacrit:

1. Po wyjęciu z opakowania konturowego (blistra) jednej ampułkostrzykawki, należy sprawdzić czy roztwór jest przezroczysty, bezbarwny i bez widocznych cząstek.
2. Zdjąć kapturek ochronny z igły strzykawki i usunąć powietrze ze strzykawki i z igły przez

- ustawienie strzykawki w pozycji pionowej i delikatne naciśnięcie tłoka w górę.
3. Strzykawka jest teraz gotowa do użycia.

Nie wolno używać Retacrit, jeśli:

- blister nie jest szczelny lub został w jakikolwiek sposób uszkodzony
- roztwór nie jest bezbarwny lub zawiera widoczne cząstki
- roztwór wyciekł z ampułkostrzykawki lub wewnątrz blistra widoczne są skropliny
- istnieje możliwość, że był przez pomyłkę zamrożony

Produkt przeznaczony jest wyłącznie do jednorazowego użycia.

Nie wstrząsać.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Hospira UK Limited
Queensway
Royal Leamington Spa
Warwickshire
CV31 3RW
Wielka Brytania

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

EU/1/07/431/005
EU/1/07/431/006

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

18/12/2007

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Retacrit 4000 j.m./0,4 ml – roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ampułkostrzykawka z 0,4 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 4000 jednostek międzynarodowych (j.m.) epoetyny zeta* (rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny). Roztwór zawiera 10000 j.m. epoetyny zeta na ml.

* Wytwarzana metodą rekombinacji DNA w liniach komórkowych CHO (*Chinese Hamster Ovary*).

Substancja pomocnicza:

Każda ampułkostrzykawka zawiera 0,20 mg fenyloalaniny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce.

Przezroczysty, bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie objawowej niedokrwistości związanej z przewlekłą niewydolnością nerek u pacjentów dorosłych i dzieci:
 - Leczenie niedokrwistości związanej z przewlekłą niewydolnością nerek (niedokrwistość w chorobach nerek) u pacjentów dorosłych i dzieci, poddawanych hemodializie, oraz u pacjentów dorosłych poddawanych dializie otrzewnowej (patrz punkt 4.4).
 - Leczenie ciężkiej niedokrwistości pochodzenia nerkowego z towarzyszącymi objawami klinicznymi u pacjentów dorosłych z niewydolnością nerek, nie poddawanych jeszcze dializie (patrz punkt 4.4).
- Leczenie niedokrwistości i zmniejszenie wymogów transfuzyjnych u otrzymujących chemioterapię pacjentów dorosłych z nowotworami litymi, złośliwym chłoniakiem lub szpiczakiem mnogim, narażonych na transfuzję według oceny ogólnego stanu pacjenta (np. stan układu sercowo-naczyniowego, niedokrwistość przed rozpoczęciem chemioterapii).
- Retacrit można wykorzystać do zwiększenia liczby autologicznych krwinek czerwonych u pacjentów przygotowywanych do zabiegu chirurgicznego z zastosowaniem autotransfuzji. W tym wskazaniu należy koniecznie rozważyć stosunek korzyści do ryzyka powikłań zakrzepowozatorowych. Leczenie wskazane jedynie u pacjentów z umiarkowaną niedokrwistością (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).
- Retacrit można stosować w celu zmniejszenia narażenia na przetoczenia krwi allogenicznej u dorosłych pacjentów bez niedoboru żelaza przed dużymi operacjami ortopedycznymi w trybie planowym, z wysokim ryzykiem powikłań po przetoczeniu krwi. Zastosowanie leku należy ograniczyć do chorych z umiarkowaną niedokrwistością (np. Hb 10-13 g/dl lub 6,2-8,1 mmol/l), w przypadku możliwości dokonania przetoczenia krwi autologicznej oraz przy przewidywanej umiarkowanej utracie krwi (od 900 do 1800 ml).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie za pomocą Retacrit musi być nadzorowane przez lekarzy posiadających doświadczenie w leczeniu pacjentów z wyżej podanymi wskazaniami.

Sposób podawania

- Leczenie objawowej niedokrwistości związanej z przewlekłą niewydolnością nerek u pacjentów dorosłych i dzieci:

Retacrit należy podawać podskórnie lub dożylnie.

Docelowe stężenie hemoglobiny mieści się w przedziale od 10 do 12 g/dl (6,2 - 7,5 mmol/l), z wyjątkiem dzieci, dla których stężenie hemoglobiny powinno się mieścić w przedziale od 9,5 do 11 g/dl (5,9-6,8 mmol/l). Nie należy przekraczać górnej granicy docelowego stężenia hemoglobiny.

Objawy i następstwa niedokrwistości mogą różnić się w zależności od wieku, płci i ogólnego nasilenia choroby; wymagane jest przeprowadzenie przez lekarza oceny przebiegu choroby i stanu klinicznego danego pacjenta. Retacrit należy podawać drogą podskórną lub dożylną do zwiększenia stężenia hemoglobiny nie przekraczając 12 g/dl (7,5 mmol/l). Ze względu na zmienność między poszczególnymi pacjentami, sporadycznie u poszczególnych pacjentów można obserwować uzyskanie stężenia powyżej lub poniżej docelowego stężenia hemoglobiny. Zmienność stężenia hemoglobiny należy korygować poprzez dostosowanie dawki, z uwzględnieniem docelowego zakresu stężeń od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Należy unikać utrzymywania stężenia hemoglobiny na poziomie ponad 12 g/dl (7,5 mmol/l); wskazówki dotyczące właściwej modyfikacji dawki przy wstąpieniu stężeń hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l) podano poniżej. Należy unikać zwiększania stężenia hemoglobiny o ponad 2 g/dl (1,25 mmol/l) w okresie czterech tygodni. Jeśli do tego dojdzie, należy odpowiednio zmodyfikować dawkę, zgodnie z podanymi zaleceniami.

Należy ściśle monitorować pacjentów, aby zapewnić, że do kontroli objawów niedokrwistości stosowana jest najmniejsza zatwierdzona dawka Retacrit.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek i klinicznie oczywistym niedokrwieniem mięśnia sercowego lub zastoinową niewydolnością serca, podtrzymywane stężenie hemoglobiny nie powinno przekroczyć górnej granicy docelowego stężenia hemoglobiny.

Pacjenci dorośli poddawani hemodializie

Retacrit należy podawać podskórnie lub dożylnie.

Leczenie składa się z dwóch faz:

1. Faza korygowania: 50 j.m./kg mc. 3 razy w tygodniu. Gdy konieczne jest dostosowanie dawki, należy ją dostosowywać w interwałach długości co najmniej czterech tygodni. W każdym kroku zwiększenie lub zmniejszenie dawki powinno wynosić 25 j.m./kg mc..
2. Faza podtrzymywania: Dostosowanie dawkowania w celu utrzymania stężenia hemoglobiny na żądanym stężeniu: hemoglobina (Hb) między 10 i 12 g/dl [6,2-7,5 mmol/l]. Zalecana całkowita dawka tygodniowa: między 75 a 300 j.m./kg mc. drogą dożylną.

Dostępne dane kliniczne wskazują, że pacjenci z bardzo niskim początkowym stężeniem hemoglobiny (<6 g/dl lub < 3,75 mmol/l) mogą wymagać wyższych dawek podtrzymujących, niż pacjenci, u których początkowa niedokrwistość nie była tak ciężka (hemoglobina > 8 g/dl lub > 5 mmol/l).

Dzieci poddawane hemodializie

Leczenie składa się z dwóch faz:

1. Faza korygowania: 50 j.m./kg mc. 3 razy w tygodniu, podawane drogą dożylną. Gdy konieczne jest dostosowanie dawki, należy ją dostosowywać w krokach po 25 j.m./kg mc., 3 razy w tygodniu, w interwałach długości co najmniej czterech tygodni, do osiągnięcia pożądanej wartości docelowej.
 2. Faza podtrzymywania: Dostosowanie dawkowania w celu utrzymania stężenia hemoglobiny na żądanym stężeniu: hemoglobina (Hb) między 9,5 i 11 g/dl [5,9-6,8 mmol/l].
- Zwykle dzieci i osoby dorosłe o masie ciała poniżej 30 kg wymagają większych dawek podtrzymujących, niż dzieci o masie ciała powyżej 30 kg i dorośli. Poniższe dawki podtrzymujące były stosowane w trakcie badań klinicznych po 6 miesiącach leczenia.

	Dawka (j.m./kg podawana 3 razy w tygodniu)	
Masa ciała (kg)	Mediana	Zwykła dawka podtrzymująca:
< 10	100	75-150
10-30	75	60-150
> 30	33	30-100

Dostępne dane kliniczne wskazują, że pacjenci z bardzo niskim początkowym stężeniem hemoglobiny (<6,8 g/dl lub < 4,25 mmol/l) mogą wymagać wyższych dawek podtrzymujących, niż pacjenci, u których początkowe stężenie hemoglobiny było wyższe od 6,8 g/dl lub 4,25 mmol/l.

Dorośli pacjenci poddawani dializie otrzewnowej

Retacrit należy podawać podskórnie lub dożylnie.

Leczenie składa się z dwóch faz:

1. Faza korygowania: Dawka początkowa: 50 j.m./kg mc. 2 razy w tygodniu.
2. Faza podtrzymywania: Dostosowanie dawkowania w celu utrzymania stężenia hemoglobiny na żądanym stężeniu: hemoglobina (Hb) między 10 i 12 g/dl [6,2-7,5 mmol/l]. Dawka podtrzymująca między 25 i 50 j.m./kg mc, podawana 2 razy w tygodniu w 2 równych dawkach.

- Pacjenci dorośli z niewydolnością nerek jeszcze nie leczeni dializą

Retacrit należy podawać podskórnie lub dożylnie.

Leczenie składa się z dwóch faz:

1. Faza korygowania: Dawka początkowa 50 j.m./kg mc. podawana 3 razy w tygodniu, po której w razie konieczności następuje zwiększenie dawki w krokach po 25 j.m./kg mc. (3 razy w tygodniu), aż do osiągnięcia pożądanej wartości docelowej (zwiększenie należy przeprowadzić w interwałach długości co najmniej czterech tygodni).
2. Faza podtrzymywania: Dostosowanie dawkowania w celu utrzymania stężenia hemoglobiny na żądanym stężeniu: hemoglobina (Hb) między 10 i 12 g/dl [6,2-7,5 mmol/l]. Dawka podtrzymująca między 17 i 33 j.m./kg mc. podawana 3 razy w tygodniu.

Nie wolno podawać dawki większej niż 200 j.m./kg mc., 3 razy na tydzień.

– Leczenie pacjentów z niedokrwistością w przebiegu chemioterapii

U pacjentów z niedokrwistością (tj. stężenie hemoglobiny ≤ 10 g/dl (6.2 mmol/l) Retacrit należy podawać drogą podskórną. Objawy i następstwa niedokrwistości mogą różnić się w zależności od wieku, płci i ogólnego nasilenia choroby; wymagane jest przeprowadzenie przez lekarza oceny

przebiegu choroby i stanu klinicznego danego pacjenta.

Ze względu na zmienność między poszczególnymi pacjentami, sporadycznie u poszczególnych pacjentów można obserwować uzyskanie stężenia powyżej lub poniżej docelowego stężenia hemoglobiny. Zmienność stężenia hemoglobiny należy korygować poprzez dostosowanie dawki, z uwzględnieniem docelowego zakresu stężeń od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać utrzymywania stężenia hemoglobiny na poziomie ponad 12 g/dl (7,5 mmol/l); wskazówki dotyczące właściwej modyfikacji dawki przy wstąpieniu stężeń hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l) podano poniżej. Należy unikać zwiększania stężenia hemoglobiny o ponad 2 g/dl (1,25 mmol/l) w okresie czterech tygodni. Jeśli do tego dojdzie, należy odpowiednio zmodyfikować dawkę, zgodnie z podanymi zaleceniami.

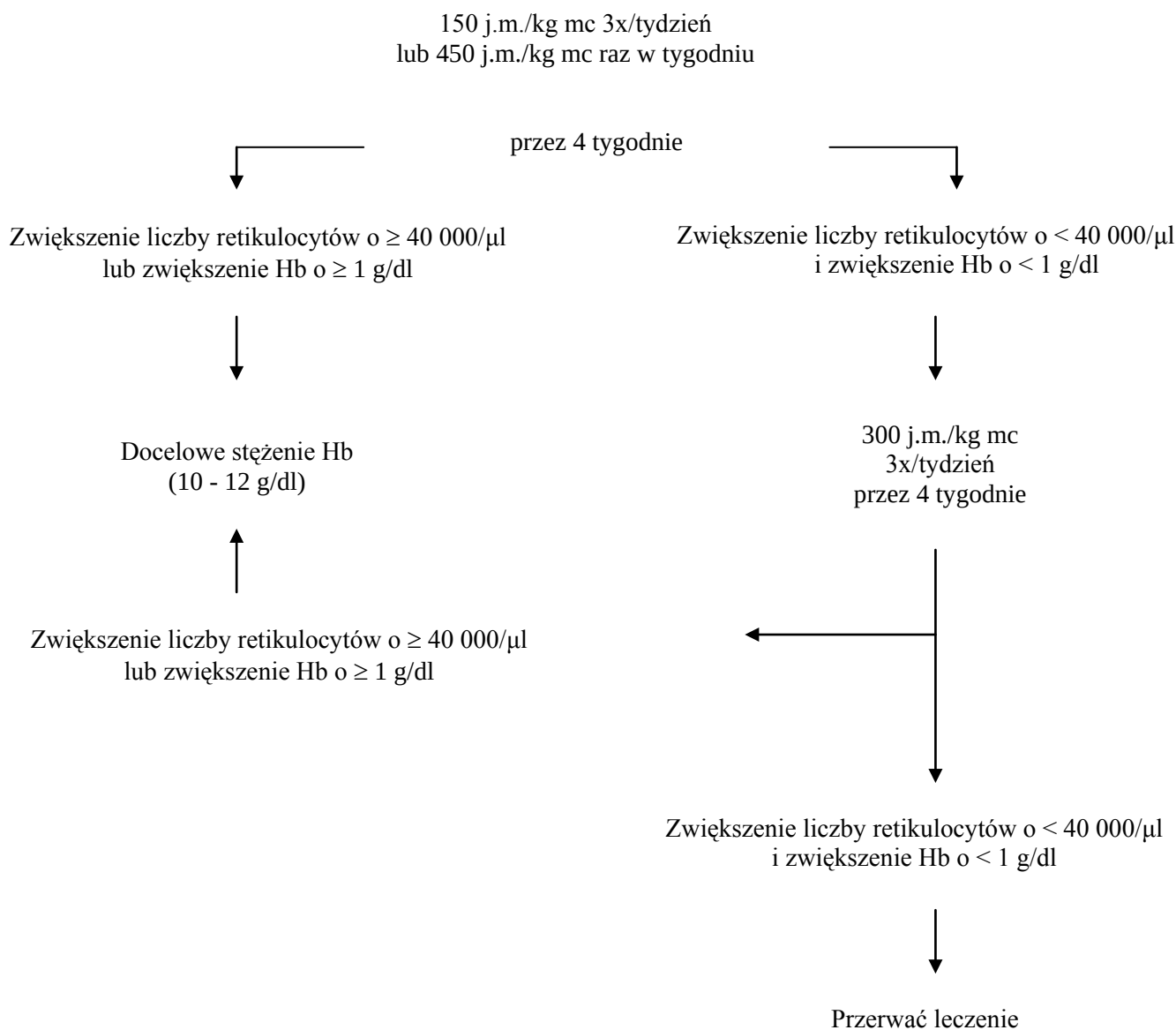
Należy ściśle monitorować pacjentów, aby zapewnić, że do kontroli objawów niedokrwistości stosowana jest najmniejsza zatwierdzona dawka Retacrit.

Leczenie Retacrit należy kontynuować przez miesiąc po zakończeniu chemioterapii.

Dawka początkowa wynosi 150 j.m./kg mc., podawana podskórnie 3 razy w tygodniu. Alternatywnie, Retacrit można podawać podskórnie raz w tygodniu w dawce początkowej 450 j.m./kg mc..

Jeśli po 4 tygodniach leczenia stężenie hemoglobiny wzrosło o co najmniej 1 g/dl (0,62 mmol/l) lub zwiększa się liczba retikulocytów o $\geq 40\,000$ komórek/ μ l ponad wartość wyjściową, dawka powinna pozostać na stężenie 150 j.m./kg podawanych 3 razy w tygodniu, lub na stężenie 450 j.m./kg raz w tygodniu. Jeśli zwiększenie stężenia hemoglobiny jest mniejsze niż 1 g/dl ($< 0,62$ mmol/l) a liczba retikulocytów wzrosła o mniej niż 40 000 komórek/ μ l ponad wartość wyjściową, należy zwiększyć dawkę do 300 j.m./kg mc. podawanych 3 razy w tygodniu. Jeśli po kolejnych 4 tygodniach podawania 300 j.m./kg mc. 3 razy w tygodniu stężenie hemoglobiny wzrosło o 1 g/dl (0,62 mmol/l) albo więcej, lub liczba retikulocytów powyżej wzrosła o 40 000 komórek/ μ l lub więcej, dawka powinna pozostać na stężenie 300 j.m./kg podawanych 3 razy w tygodniu. Jeśli jednak stężenie hemoglobiny zwiększy się o mniej niż 1 g/dl ($< 0,62$ mmol/l), zaś liczba retikulocytów wzrosła o mniej niż 40 000 komórek/ μ l ponad wartość wyjściową, uzyskanie odpowiedzi jest mało prawdopodobne i należy przerwać podawanie leku.

Zalecany sposób dawkowania przedstawia poniższy schemat:



Po osiągnięciu celu terapeutycznego u danego pacjenta należy zmniejszyć dawkę o 25% do 50%, aby utrzymać stężenie hemoglobiny na tym poziomie. Należy rozważyć odpowiednie dostosowanie wielkości dawki.

Dostosowanie dawki

Przy szybkości zwiększania stężenia hemoglobiny większej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) w ciągu miesiąca, należy zmniejszyć dawkę Retacrit o ok. 25 do 50%. Jeśli stężenie hemoglobiny przewyższa 12 g/dl (7,5 mmol/l), leczenie należy przerwać, póki stężenie nie spadnie do 12 g/dl (7,5 mmol/l) lub niżej, a następnie podjąć ponownie leczenie podając dawkę Retacrit o 25% niższą od poprzedniej dawki.

– Leczenie pacjentów dorosłych zakwalifikowanych do zabiegu chirurgicznego z zastosowaniem autotransfuzji

Retacrit należy podawać drogą dożylną.

W przypadku pobierania krwi, Retacrit należy podać po zakończeniu procedury pobierania krwi.

Pacjenci z łagodną niedokrwistością (wartość hematokrytu 33-39%), wymagającą wcześniejszego podania 4 lub więcej jednostek krwi, powinni być leczeni Retacrit w dawce 600 j.m./kg masy ciała, podawanej 2 razy w tygodniu przez 3 tygodnie przed zabiegiem chirurgicznym.

Wszyscy pacjenci otrzymujący Retacrit powinni otrzymywać odpowiednie uzupełnienie żelaza (np. doustne podawanie dawki 200 mg żelaza pierwiastkowego na dobę) przez cały czas leczenia. Uzupełnienie żelaza należy rozpocząć możliwie szybko, nawet kilka tygodni przed rozpoczęciem procedury pobierania autologicznych krwinek, aby osiągnąć duży zapas żelaza przed rozpoczęciem podawania Retacrit.

Leczenie pacjentów dorosłych zakwalifikowanych do dużych operacji ortopedycznych w trybie planowym

Retacrit należy podawać drogą podskórną.

Dawkę 600 j.m./kg mc. należy podawać raz na tydzień przez trzy tygodnie (dni 21, 14 i 7) przed operacją i w dniu operacji (dzień 0). Jeśli trzeba skrócić czas przygotowania do operacji do poniżej trzech tygodni, należy podawać dawkę 300 j.m./kg mc. raz na dobę przez 10 kolejnych dni przed operacją, w dniu operacji i przez cztery dni po operacji. Jeśli w badaniach hematologicznych w okresie przedoperacyjnym stężenie hemoglobiny osiągnie wartość 15 g/dl lub większą, podawanie produktu Retacrit należy przerwać i nie podawać kolejnych dawek.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Retacrit należy wyrównać niedobór żelaza. Dodatkowo, w trakcie leczenia produktem Retacrit wszyscy pacjenci powinni otrzymywać właściwą suplementację żelaza (np. doustnie 200 mg żelaza Fe²⁺ na dobę). Jeśli to możliwe, w celu uzyskania odpowiednich zapasów żelaza uzupełnianie żelaza należy rozpocząć przed leczeniem produktem Retacrit.

Sposób podawania

Instrukcja postępowania z produktem leczniczym przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Podawanie dożylnie

Dawkę należy podawać przez co najmniej 1-5 minut, w zależności od wielkości całej dawki. U pacjentów poddawanych hemodializie, można podać dużą jednorazową dawkę w trakcie sesji dializy poprzez odpowiedni wlot dożylny w linii dializowania. Alternatywnie, wstrzyknięcia można dokonać na zakończenie sesji dializy poprzez przetokę w drenach dochodzących do igły, po czym należy podać 10 ml roztworu chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%), aby przepłukać dreny i zapewnić wprowadzenie produktu do systemu krążenia.

Wolniejsze wstrzykiwanie zaleca się u pacjentów, którzy reagują na leczenie pojawieniem się objawów grypopodobnych.

Leku Retacrit nie należy podawać w infuzji dożylniej.

Leku Retacrit nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi (patrz punkt 6.2).

Podawanie podskórne

Ogólnie rzecz biorąc, nie należy przekraczać maksymalnej objętości 1 ml na jedno wstrzyknięcie. W przypadku większych objętości, należy dokonać wstrzyknięcia w więcej niż jednym miejscu.

Zastrzyki aplikuje się w kończyny oraz przednią ścianę jamy brzusznej.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Pacjentom, u których leczenie dowolną erytropoetyną prowadzi do wybiórczej aplazji czerwonych krwinek (PRCA – *Pure Red Cell Aplasia*), nie wolno podawać Retacrit ani żadnej innej erytropoetyny (patrz punkt 4.4).
- Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze.
- Podawanie preparatu 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 stwierdzoną w wywiadzie.
- We wskazaniu do dużych operacji ortopedycznych produkt jest przeciwwskazany u pacjentów z zaawansowaną chorobą tętnic wieńcowych, obwodowych, szyjnych lub mózgowych, w tym u chorych ze świeżym zawałem serca lub epizodem mózgowo-naczyniowym.
 - Pacjenci, którzy z jakiegokolwiek powodu nie mogą otrzymywać odpowiedniej profilaktyki przeciwzakrzepowej.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Informacje ogólne

Podobnie jak u wszystkich pacjentów otrzymujących erytropoetynę, może pojawić się wzrost ciśnienia krwi w trakcie leczenia za pomocą Retacrit. U wszystkich pacjentów nigdy nie leczonych epoetyną jak też u pacjentów poddanych leczeniu wstępnemu należy ściśle monitorować i odpowiednio kontrolować ciśnienie krwi przed rozpoczęciem, w chwili rozpoczęcia oraz w trakcie leczenia za pomocą Retacrit. Może zająć konieczność wprowadzenia dodatkowego leczenia przeciw nadciśnieniu lub zwiększenia już prowadzonego leczenia przeciw nadciśnieniu. Jeśli ciśnienie krwi nie poddaje się kontroli, należy przerwać podawanie Retacrit.

Retacrit należy również stosować ostrożnie u pacjentów z padaczką oraz przewlekłą niewydolnością wątroby.

Podczas leczenia erytropoetyną 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.

Wszelkie inne przyczyny niedokrwistości (niedobór żelaza, hemoliza, utrata krwi, niedobory witaminy B₁₂ lub soli kwasu foliowego) powinny zostać wzięte pod uwagę i poddane leczeniu przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia za pomocą Retacrit. W większości przypadków, jednocześnie ze zwiększeniem wartości hematokrytu występuje zmniejszenie stężenia ferrytyny w surowicy. Aby zapewnić optymalną reakcję na erytropoetynę, należy zapewnić odpowiednie zapasy żelaza:

- uzupełnienie żelaza, np. zaleca się podawanie doustne 200-300 mg/dobę (100-200 mg/dobę u dzieci) u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, u których stężenie ferrytyny w surowicy wynosi poniżej 100 ng/ml
- zaleca się doustne podawanie 200-300 mg żelaza /dobę u wszystkich pacjentów chorych na nowotwory, u których wysycenie transferyny wynosi poniżej 20%.

Wszystkie te dodatkowe czynniki związane z niedokrwistością należy dokładnie rozważyć przy podejmowaniu decyzji o zwiększeniu dawki erytropoetyny u pacjentów chorych na nowotwory.

Jeśli wystąpi paradoksalne zmniejszenie stężenia hemoglobiny i ciężka niedokrwistość połączona ze zmniejszeniem liczby retikulocytów, należy przerwać leczenie epoetyną i wykonać badanie na obecność przeciwciał przeciw erytropoetynie. Zgłaszano przypadki występowania takich przeciwciał u pacjentów z zapaleniem wątroby typu C, leczonych jednocześnie interferonem i rybawiryną oraz epoetynami. Nie jest zatwierdzone wskazanie do stosowania epoetyn w przypadku niedokrwistości występującej w przebiegu zapalenia wątroby typu C.

W celu poprawy kontroli stosowania czynników stymulujących erytropoezę (ESA, ang. *Erythropoiesis Stimulating Agents*), w dokumentacji pacjenta należy wyraźnie odnotować nazwę przepisanego czynnika stymulującego erytropoezę (ESA).

Podczas przygotowania do zabiegów chirurgicznych zawsze trzeba przestrzegać dobrych praktyk zarządzania zasobami krwi.

Ten produkt leczniczy zawiera fenyloalaninę, która może być szkodliwa dla osób chorych na fenyloketonurię.

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, tzn. zasadniczo jest "wolny od sodu".

Pacjenci zakwalifikowani do dużych operacji ortopedycznych w trybie planowym

U pacjentów zakwalifikowanych do dużych operacji ortopedycznych w trybie planowym, przed rozpoczęciem leczenia produktem Retacrit należy ustalić przyczynę niedokrwistości i jeśli to możliwe wdrożyć odpowiednie leczenie.

W tej populacji może występować ryzyko incydentów zakrzepowych i należy starannie rozważyć tę możliwość wobec korzyści wynikających z leczenia.

Pacjenci powinni otrzymywać odpowiednią profilaktykę przeciwzakrzepową, ponieważ u chorych poddawanych zabiegom operacyjnym mogą wystąpić zaburzenia zakrzepowe i naczyniowe, zwłaszcza u osób z istniejącymi chorobami sercowo-naczyniowymi. Ponadto należy podjąć szczególne środki ostrożności u pacjentów ze skłonnością do rozwoju zakrzepicy żył głębokich. Również u pacjentów z wyjściowym stężeniem hemoglobiny > 13 g/dl nie można wykluczyć, że leczenie produktem Retacrit może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem zaburzeń zakrzepowych w okresie pooperacyjnym. Z tego względu leku nie należy stosować u pacjentów z wyjściowym stężeniem hemoglobiny > 13 g/dl.

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek

Stężenie hemoglobiny

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek podtrzymywane stężenie hemoglobiny nie powinno przekroczyć górnej granicy docelowego stężenia hemoglobiny, zgodnie z zaleceniami w punkcie 4.2. W badaniach klinicznych obserwowano zwiększone ryzyko zgonu, poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych lub zdarzeń naczyniowo-mózgowych, w tym udaru mózgu, przy podawaniu ESA do uzyskania docelowego stężenia hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrolowane badania kliniczne nie wykazały istotnych korzyści związanych z podawaniem epoetyn przy stężeniu hemoglobiny przekraczającym stężenie wymagane do opanowania objawów niedokrwistości i uniknięcia przetoczenia krwi.

Należy regularnie oznaczać stężenie hemoglobiny aż do chwili jego ustabilizowania, a później pomiary należy wykonywać okresowo. Aby zminimalizować ryzyko zwiększenia nadciśnienia lub pogorszenia nadciśnienia, szybkość zwiększania stężenia hemoglobiny powinna wynosić w przybliżeniu 1 g/dl (0,62 mmol/l) na miesiąc i nie powinna przekraczać 2 g/dl (1,25 mmol/l) na miesiąc.

Pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek leczonych produktem Retacrit podawanym drogą podskórną należy regularnie obserwować, czy nie wystąpi zmniejszenie skuteczności, zdefiniowane jako brak lub zmniejszenie reakcji na leczenie u pacjentów, którzy uprzednio reagowali na takie leczenie. Taki stan charakteryzuje się utrzymującym się zmniejszeniem stężenia hemoglobiny, zamiast jej zwiększenia, co powinno występować podczas podawania produktu Retacrit.

Wobec braku reakcji na leczenie erytropoetyną należy zidentyfikować czynniki sprawcze. Obejmują one: niedobór żelaza, soli kwasu foliowego lub witaminy B₁₂; zatrucie glinem; współistniejące infekcje; stany zapalne lub urazowe; utajoną utratę krwi; hemolizę oraz zwłóknienie szpiku kostnego z dowolnych przyczyn.

Bardzo rzadko opisywano przypadki wybiórczej aplazji czerwonych krwinek (PRCA) wywołanej obecnością przeciwciał u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, którym podawano erytropoetynę drogą podskórną. U pacjentów, u których występuje gwałtowny spadek skuteczności, definiowany przez obniżenie stężenia hemoglobiny (1-2 g/dl w ciągu miesiąca) oraz zwiększone zapotrzebowanie na transfuzje, należy zmierzyć liczbę retikulocytów i zbadać typowe przyczyny braku reakcji (np. niedobory żelaza, soli kwasu foliowego lub witaminy B₁₂, zatrucie glinem, infekcja lub stan zapalny, utrata krwi i hemoliza). Jeśli przyczyna nie zostanie ustalona, należy rozważyć badanie szpiku, konieczne w diagnozowaniu PRCA.

Jeśli zdiagnozowana zostanie PRCA, należy natychmiast przerwać leczenie za pomocą Retacrit i

rozważyć przeprowadzenie badań na obecność przeciwciał skierowanych przeciwko erytropoetynom. U tych pacjentów nie należy zamieniać leku na inny, ponieważ przeciwciała skierowane przeciwko erytropoetynom reagują krzyżowo z innymi erytropoetynami. Należy wykluczyć inne przyczyny PRCA i wszcząć odpowiednie leczenie.

Zaleca się regularną kontrolę liczby retikulocytów w celu wykrycia możliwego pojawienia się braku skuteczności u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerkową.

W pojedynczych przypadkach zaobserwowano hiperkaliemię. U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerkową korekcja niedokrwistości może prowadzić do zwiększenia apetytu oraz zwiększonego przyjmowania potasu i białek. Może zająć konieczność okresowego dostosowania zaleceń dot. dializy, w celu zachowania stężenia mocznika, kreatyniny i potasu w żądanym przedziale. U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek należy kontrolować stężenie elektrolitów w osoczu. Jeśli podczas leczenia wykryte zostanie wysokie (lub rosnące) stężenie potasu w osoczu, należy rozważyć przerwanie podawania erytropoetyny do czasu uzyskania normalizacji stężenia (skorygowania hiperkaliemii).

W związku ze zwiększeniem wartości hematokrytu w trakcie leczenia erytropoetyną, często niezbędne jest zwiększenie dawki heparyny podczas hemodializy. Nieodpowiednia dawka heparyny może prowadzić do niedrożności systemu dializacyjnego.

Informacje dostępne do tej chwili wskazują, że korekcja niedokrwistości za pomocą erytropoetyny u pacjentów dorosłych z niewydolnością nerek, którzy jeszcze nie są poddawani dializie, nie powoduje zwiększenia tempa nasilania się niewydolności nerek.

Dorośli pacjenci z objawową niedokrwistością poddawani chemioterapii z powodu choroby nowotworowej

Podczas oceny, czy leczenie Retacrit jest odpowiednie (ryzyko konieczności poddania pacjenta transfuzji) u pacjentów poddawanych chemioterapii z powodu choroby nowotworowej, należy wziąć pod uwagę 2-3 tygodniowe opóźnienie między podaniem erytropoetyny a wywołanym erytropoetyną pojawieniem się krwinek czerwonych.

Należy ściśle monitorować stężenie hemoglobiny aż do chwili jego ustabilizowania, a później pomiary należy wykonywać okresowo. Jeśli szybkość zwiększania stężenia hemoglobiny przekracza 2 g/dl (1,25 mmol/l) na miesiąc, lub stężenie hemoglobiny przekracza 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy przeprowadzić dostosowanie dawkowania ściśle według wskazań wyszczególnionych w punkcie 4.2, w celu zminimalizowania zagrożenia powikłaniami zakrzepowymi (patrz punkt 4.2).

Ponieważ zaobserwowano zwiększoną częstość naczyniowych zdarzeń zakrzepowych (ang. TVE) u pacjentów z nowotworem, otrzymujących czynnik erytropoetynowy (patrz punkt 4.8), należy starannie zważyć to ryzyko i korzyści wynikające z leczenia Retacrit, szczególnie w przypadku pacjentów z nowotworem, u których ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowych jest podwyższone, np. z powodu otyłości lub naczyniowych zdarzeń zakrzepowych stwierdzonych w wywiadzie (np. zakrzepica żył głębokich lub zator tętnicy płucnej).

Pacjenci dorośli przygotowujący do zabiegu chirurgicznego z zastosowaniem autotransfuzji

Należy uwzględnić wszystkie specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności związane z procedurami przedoperacyjnych autologicznych przetoczeń krwi, szczególnie z przetoczeniami uzupełniającymi ubytek krwi.

Działanie leku na rozwój nowotworu

Epoetyny są czynnikami wzrostu, które przede wszystkim stymulują wytwarzanie krwinek czerwonych. Receptory erytropoetyny mogą występować na powierzchni wielu różnych komórek nowotworowych. Podobnie jak przy wszystkich czynnikach wzrostu, istnieje obawa, że epoetyny mogą pobudzać wzrost różnych nowotworów złośliwych. W kilku kontrolnych badaniach klinicznych nie wykazano, by epoetyny korzystnie wpływały na całkowite przeżycie lub zmniejszenie ryzyka

rozwój guza u pacjentów z niedokrwistością i z nowotworem.

W kilku kontrolowanych badaniach klinicznych, w których epoetyny podawane były chorym na różne typy częstych nowotworów, takie jak rak płaskonabłonkowy regionu głowy i szyi, rak płuca oraz rak sutka, obserwowano niewyjaśniony wzrost śmiertelności.

W kontrolowanych badaniach klinicznych zastosowanie epoetyny alfa i innych czynników pobudzających erytropoezę wykazano:

- skrócenie czasu do progresji raka u pacjentów z zaawansowanym rakiem regionu głowy i szyi leczonych radioterapią przy podawaniu leku do uzyskania stężenia docelowego hemoglobiny przekraczającego 14 g/dl (8,7 mmol/l),
- skrócenie całkowitego przeżycia i zwiększenie liczby zgonów związane z progresją choroby po 4 miesiącach u pacjentów z rakiem piersi z przerzutami leczonych chemioterapią przy podawaniu leku do uzyskania stężenia docelowego hemoglobiny przekraczającego 12 - 14 g/dl (7,5 - 8,7 mmol/l),
- zwiększenie ryzyka zgonu przy podawaniu leku do uzyskania stężenia docelowego hemoglobiny 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacjentów z aktywnym nowotworem złośliwym nie leczonym chemioterapią ani radioterapią. W tej populacji pacjentów nie ma wskazań do stosowania czynników pobudzających erytropoezę.

Biorąc pod uwagę powyższe kwestie, w niektórych sytuacjach preferowaną metodą leczenia niedokrwistości u pacjentów z rakiem powinna być transfuzja krwi. Decyzję o zastosowaniu rekombinowanej erytropoetyny należy podjąć po ocenie korzyści i ryzyka dla danego pacjenta, a także biorąc pod uwagę konkretny kontekst kliniczny. Czynniki, które należy rozważyć w tej ocenie, obejmują rodzaj nowotworu i jego stopień zaawansowania, nasilenie niedokrwistości, przewidywaną długość życia, środowisko, w którym pacjent jest leczony oraz preferencje pacjenta (patrz punkt 5.1).

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Brak dowodów potwierdzających wpływ erytropoetyny na metabolizm innych produktów leczniczych.

Istnieje jednak możliwość interakcji z innymi produktami leczniczymi, ponieważ cyklosporyna wiązana jest przez erytrocyty. Jeśli erytropoetyna stosowana jest równocześnie z cyklosporyną, należy kontrolować stężenie cyklosporyny we krwi pacjenta i dostosować dawki cyklosporyny odpowiednio do wzrastających wartości hematokrytu.

Brak danych wskazujących na interakcję pomiędzy epoetyną alfa i G-CSF (czynnik stymulujący powstawanie granulocytów) lub GM-CSF (czynnik stymulujący powstawanie granulocytów i makrofagów) pod względem różnicowania hematologicznego lub proliferacji komórek guza uzyskanych drogą biopsji, ocenianych w badaniach *in vitro*.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Nie przeprowadzono odpowiednich, dobrze kontrolowanych badań u kobiet ciężarnych. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). W związku z tym, erytropoetynę należy stosować w okresie ciąży i laktacji jedynie wtedy, kiedy potencjalne korzyści związane z podawaniem leku przeważają nad ryzykiem dla płodu.

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

Retacrit nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Retacrit jest biologicznym produktem leczniczym. Dane uzyskane w badaniach klinicznych nad

Retacrit są zgodne z profilem bezpieczeństwa innych erytropoetyn dopuszczonych do użytku. Na podstawie wyników badań klinicznych nad innymi erytropoetynami dopuszczonymi do użytku, szacuje się, że u około 8% pacjentów leczonych erytropoetyną wystąpią objawy niepożądane. Objawy niepożądane podczas leczenia erytropoetyną obserwuje się głównie u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek lub z chorobą nowotworową i są to najczęściej: zależne od dawki podwyższenie ciśnienia tętniczego krwi oraz bóle głowy. Może wystąpić przełom nadciśnieniowy z objawami typu encefalopatii. Należy zwrócić uwagę na nagłe kłujące bóle głowy o typie migreny, które mogą być sygnałem ostrzegawczym.

U pacjentów otrzymujących leki erytropoetyczne, opisywano zakrzepowe zdarzenia naczyniowe, takie jak niedokrwienie mięśnia sercowego, zawał serca, epizody naczyniomózgowe (krwotok mózgowy i udar mózgu), przemijające napady niedokrwienne, zakrzepica żył głębokich, zakrzepica tętnicza, zatory płucne, tętniaki, zakrzepica naczyń siatkówki i wykrzepianie w sztucznej nerce.

Erytroblastopenia (PRCA) zależna od przeciwciał była opisywana po miesiącach lub latach leczenia epoetyną alfa. U większości tych pacjentów stwierdzono przeciwciała przeciwko erytropoetynom (patrz punkty 4.3 i 4.4).

W tym punkcie częstość występowania działań niepożądanych zdefiniowano następująco: bardzo często (>1/10); często (>1/100 do <10); niezbyt często (>1/1000 do <100); rzadko (>1/10 000 do <1000); bardzo rzadko (<10 000); częstość nieznana (nie można ocenić częstości na podstawie dostępnych danych);

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo rzadko	Małopłytkowość (patrz punkt 4.4)
	Nie znana	Erytroblastopenia zależna od przeciwciał (PRCA)
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Reakcje nadwrażliwości
	Bardzo rzadko	Reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Zawroty głowy (u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek), ból głowy (u pacjentów z nowotworami)
	Często	Zawroty głowy (u pacjentów z nowotworami), ból głowy (u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek), udar mózgu
	Niezbyt często	Krwotok mózgowy
	Nie znana	Zawał mózgu, przemijające napady niedokrwienne, encefalopatia z powodu przełomu nadciśnieniowego
Zaburzenia oka	Nie znana	Zakrzepica naczyń siatkówki
Zaburzenia serca	Nie znana	Niedokrwienie mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe	Często	Zakrzepica żył głębokich (u pacjentów z nowotworami)
	Nie znana	Tętniaki, zakrzepica naczyń tętniczych, zakrzepica żył głębokich (u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek), przełom nadciśnieniowy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej	Często	Zator płucny (u pacjentów z nowotworami)

i śródpiersia	Nie znana	Zator płucny (u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Nieswoiste wysypki skórne
	Bardzo rzadko	Obrzęk naczynioruchowy
	Nie znana	Świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból stawów (u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek)
	Często	Ból stawów (u pacjentów z nowotworami)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Objawy podobne do grypy (u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek), osłabienie (u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek), uczucie zmęczenia (u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek)
	Często	Objawy podobne do grypy (u pacjentów z nowotworami), osłabienie (u pacjentów z nowotworami), uczucie zmęczenia (u pacjentów z nowotworami)
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Często	Zakrzepy powstające w sztucznej nerce

Pacjenci dorośli i pediatryczni poddawani hemodializie, pacjenci dorośli poddawani dializie otrzewnowej i pacjenci dorośli z niewydolnością nerek nie poddawani jeszcze dializoterapii

Najczęstszym działaniem niepożądanym podczas leczenia epoetyną alfa jest zależne od dawki zwiększenie ciśnienia tętniczego lub nasilenie istniejącego nadciśnienia. Zwiększenie ciśnienia tętniczego można kontrolować lekami. Ponadto zaleca się monitorowanie ciśnienia tętniczego, szczególnie na początku leczenia. W pojedynczych przypadkach u pacjentów z prawidłowym lub niskim ciśnieniem tętniczym krwi obserwowano również następujące reakcje: przełom nadciśnieniowy z objawami typu encefalopatii (np. bóle głowy i stan splątania) i uogólnione drgawki toniczno-kloniczne, wymagające natychmiastowej opieki lekarskiej i intensywnej opieki medycznej. Należy zwrócić szczególną uwagę na nagłe kłujące bóle głowy o typie migreny, które mogą być sygnałem ostrzegawczym.

Mogą powstawać zakrzepy w obrębie przetoki tętniczo-żylniej, zwłaszcza u pacjentów z tendencją do hipotonii lub z powikłaniami przetoki tętniczo-żylniej (np. zwężenia, tętniaki, itd.). U tych pacjentów zaleca się wczesną kontrolę przetoki i profilaktykę przeciwzakrzepową, np. przez podawanie kwasu acetylosalicylowego.

Pacjenci dorośli z nowotworem i objawową niedokrwistością leczeni chemioterapią

U pacjentów leczonych epoetyną alfa może wystąpić nadciśnienie tętnicze, więc należy ściśle kontrolować stężenie hemoglobiny i ciśnienie tętnicze krwi.

U pacjentów otrzymujących leki erytropoetyczne obserwowano zwiększoną częstość występowania zakrzepowych zdarzeń naczyniowych (patrz punkt 4.4 i punkt 4.8 - Ogólne).

Pacjenci przygotowujący do zabiegów chirurgicznych

Niezależnie od leczenia erytropoetyną, u pacjentów poddawanych zabiegowi chirurgicznemu mogą wystąpić powikłania zakrzepowe i naczyniowe, szczególnie u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego po wielokrotnych zabiegach upuszczania krwi. Dlatego u takich pacjentów należy przeprowadzić rutynowe przetoczenie uzupełniające ubytek krwi.

U pacjentów z wyjściowym stężeniem hemoglobiny > 13 g/dl nie można wykluczyć, że leczenie produktem Retacrit może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem naczyniowych zdarzeń zakrzepowych w okresie pooperacyjnym.

4.9 Przedawkowanie

Przedział terapeutyczny erytropoetyny jest bardzo szeroki. Przedawkowanie erytropoetyny może wywołać skutki będące przedłużeniem skutków farmakologicznych hormonu. Można dokonać upuszczenia krwi w razie zbyt wysokiego stężenia hemoglobiny. Należy zapewnić dodatkową opiekę wspomagającą w razie konieczności.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w niedokrwistości, erytropoetyna
Kod ATC: B03XA01

Retacrit jest biopodobnym produktem leczniczym. Szczegółowe informacje są dostępne na stronie internetowej European Medicines Agency: <http://www.ema.europa.eu>.

Erytropoetyna jest glikoproteiną, która – jako czynnik stymulujący mitozę oraz hormon odpowiedzialny za różnicowanie się komórek – pobudza tworzenie się erytrocytów z komórek prekursorowych przedziału hemocytoblastu.

Pozorna masa cząsteczkowa erytropoetyny wynosi 32 000 – 40 000 daltonów. Część białkowa cząsteczki odpowiada za ok. 58% całkowitej masy cząsteczkowej i składa się ze 165 aminokwasów. Cztery łańcuchy węglowodanowe łączą się z białkiem przez trzy wiązania N-glikozydowe i jedno wiązanie O-glikozydowe. Epoetyna zeta ma identyczną sekwencję aminokwasów i skład węglowodanowy jak endogenna ludzka erytropoetyna, izolowana z moczu chorych na niedokrwistość. Skuteczność biologiczną erytropoetyny wykazano w wielu modelach zwierzęcych *in vivo* (na szczurach zdrowych i z niedokrwistością oraz na myszach z polycytemią). Po podaniu erytropoetyny zwiększa się liczba erytrocytów, stężenie hemoglobiny i liczba retikulocytów, a także zwiększa się wbudowywanie żelaza ⁵⁹Fe.

In vitro, po inkubacji z erytropoetyną, wykazano zwiększenie wbudowywania ³H-tymidyny do erytroidalnych komórek jądrzastych śledziony (w hodowli komórek śledziony mysiej). W badaniach na hodowlach komórek szpiku ludzkiego można było wykazać, że erytropoetyna swoiście pobudza wytwarzanie krwinek czerwonych i nie wywiera wpływu na powstawanie krwinek białych. Nie było możliwe wykazanie, aby erytropoetyna działała cytotoksycznie na komórki szpiku kostnego.

Jak w przypadku innych krwiotwórczych czynników wzrostu, wykazano *in vitro* pobudzające właściwości erytropoetyny wobec komórek śródbłónka.

721 pacjentów chorych na nowotwór, otrzymujących chemioterapię bez platyny objęto trzema badaniami kontrolowanymi placebo, w tym 389 pacjentów ze złośliwymi nowotworami hematologicznymi (221 – szpiczak mnogi, 144 – chłoniak nieziarniczy i 24 inne złośliwe nowotwory hematologiczne) oraz 332 pacjentów z nowotworami litymi (172 – nowotwory piersi, 64 – nowotwory ginekologiczne, 23 – nowotwory płuc, 22 – nowotwory prostaty, 21 – nowotwory żołądkowo-jelitowe i 30 innych odmian nowotworów). Dwa duże badania otwarte objęły 2697 pacjentów chorych na nowotwory i otrzymujących chemioterapię bez platyny, w tym 1895 z nowotworami litymi (683 – nowotwory piersi, 260 – nowotwory płuc, 174 – nowotwory ginekologiczne, 300 – nowotwory

żołądkowo-jelitowe i 478 innych odmian nowotworów) i 802 pacjentów z nowotworami hematologicznymi.

Prospektywne, randomizowane, kontrolowane placebo badanie, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby na 375 pacjentach z niedokrwistością, chorych na różne formy nowotworów (z wyjątkiem nowotworów złośliwych pochodzenia szpikowego) wykazało znaczącą redukcję następstw związanych z niedokrwistością (np. zmęczenie, obniżenie energii oraz ruchliwości), mierzonych za pomocą następujących instrumentów i skal: ogólna skala Funkcjonalnej Oceny Leczenia Nowotworów - Niedokrwistość (ang. FACT-An), podskala FACT-An - Osłabienie oraz Liniowa Skala Analogowa Nowotworów (ang. CLAS). Dwa inne, mniejsze badania randomizowane i kontrolowane placebo nie wykazały znaczącej poprawy parametrów jakości życia, odpowiednio, na skalach EORTC-QLQ-C30 oraz CLAS.

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

Przeżywalność i progresję nowotworu badano w pięciu kontrolowanych badaniach klinicznych obejmujących 2833 pacjentów, z czego cztery badania prowadzono metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolą stosującą placebo, natomiast jedno badanie było badaniem otwartym. Badania obejmowały zarówno pacjentów leczonych chemioterapią (dwa badania) jak i oceniały populację pacjentów, u których nie ma wskazań do stosowania czynników pobudzających erytropoezę: niedokrwistość u pacjentów z nowotworem nieotrzymujących chemioterapii i pacjenci z nowotworem głowy i szyi leczeni radioterapią. Docelowe stężenie hemoglobiny w dwóch badaniach wynosiło > 13 g/dl; w pozostałych trzech badaniach wynosiło 12 - 14 g/dl. W badaniu otwartym nie wykazano różnicy pod względem całkowitej przeżywalności pacjentów leczonych rekombinowaną erytropoetyną ludzką w porównaniu do grupy kontrolnej. W czterech badaniach kontrolowanych placebo, współczynnik ryzyka dla całkowitego przeżycia mieścił się w zakresie od 1,25 do 2,47 na korzyść grup kontrolnych. Badania te wykazały stały, niewyjaśniony, statystycznie istotny wzrost śmiertelności u pacjentów z niedokrwistością związaną z różnymi częstymi nowotworami, którzy byli leczeni rekombinowaną erytropoetyną ludzką, w porównaniu do grupy kontrolnej. Wyniki dotyczące całkowitego przeżycia w tych badaniach nie mogły zostać w zadowalający sposób wyjaśnione różnicami w częstości zakrzepicy i związanych z nią powikłań pomiędzy chorymi otrzymującymi rekombinowaną erytropoetyną ludzką a grupą kontrolną.

Dokonano również systematycznego przeglądu obejmującego ponad 9000 pacjentów z nowotworem, uczestniczących w 57 badaniach klinicznych. Metaanaliza danych dotyczących łącznego przeżycia wykazała wartość punktu estymacji ryzyka względnego równą 1,08 na korzyść grupy kontrolnej (95% CI: 0,99, 1,18; 42 badania i 8167 pacjentów). U pacjentów leczonych rekombinowaną erytropoetyną ludzką stwierdzono zwiększone ryzyko względnego występowania zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (RR 1,67, 95% CI: 1,35, 2,06, 35 badań i 6769 pacjentów). Zwiększone ryzyko występowania zdarzeń zakrzepowo-zatorowych obserwowano u pacjentów z nowotworem leczonych rekombinowaną erytropoetyną ludzką, przy czym nie można wykluczyć niekorzystnego wpływu na całkowite przeżycie. Zakres, w jakim wyniki te mogą dotyczyć podawania rekombinowanej erytropoetyny ludzkiej pacjentom z nowotworem leczonym chemioterapią, w celu uzyskania stężeń hemoglobiny poniżej 13 g/dl, pozostaje niejasny, ponieważ oceniane dane obejmowały tylko kilku pacjentów z taką charakterystyką kliniczną.

Przeprowadzono również analizę u ponad 13 900 pacjentów z rakiem (leczonych chemioterapią, radioterapią, chemioradioterapią lub nie leczonych), którzy uczestniczyli w 53 kontrolowanych badaniach klinicznych różnych epoetyn. Metaanaliza danych dotyczących całkowitego czasu przeżycia wykazała estymację punktową współczynnika ryzyka 1,06 na korzyść kontroli (95% CI: 1,00, 1,25; 53 badania i 13 933 pacjentów), podczas gdy u pacjentów z rakiem leczonych chemioterapią współczynnik ryzyka całkowitego przeżycia wynosił 1,04 (95% CI: 0,97, 1,11; 38 badań i 10 441 pacjentów). U pacjentów z rakiem leczonych rekombinowaną ludzką erytropoetyną, metaanaliza wykazała również spójnie znaczące zwiększenie względnego ryzyka zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (patrz punkt 4.4).

W randomizowanym badaniu klinicznym, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną stosującą placebo, u 4038 pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek i cukrzycą typu 2., nie poddawanych dializie, oraz ze stężeniem hemoglobiny ≤ 11 g/dL, podawano darbopoetynę alfa w celu osiągnięcia docelowego stężenia hemoglobiny 13 g/dL lub placebo (patrz punkt 4.4). W tym badaniu nie osiągnięto żadnego pierwszorzędowego celu, jakim było wykazanie zmniejszenia ryzyka zgonów z wszystkich przyczyn, chorobowości sercowo-naczyniowej lub schyłkowej choroby nerek (ESRD, ang. *End Stage Renal Disease*). Analiza pojedynczych składowych złożonych punktów końcowych wykazała następujące wartości współczynnika ryzyka (HR, ang. *Hazard Ratio*) (95% CI): zgon 1,05 (od 0,92 do 1,21), udar mózgu 1,92 (od 1,38 do 2,68), zastoinowa niewydolność serca (CHF, ang. *Congestive Heart Failure*) 0,89 (od 0,74 do 1,08), zawał serca (MI, ang. *Miocardial Infarction*) 0,96 (od 0,75 do 1,23), hospitalizacja z powodu niedokrwienia mięśnia serca 0,84 (od 0,55 do 1,27), schyłkowa choroba nerek (ESRD) 1,02 (od 0,87 do 1,18).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Podawanie dożylnie

Pomiar erytropoetyny po wielokrotnym podaniu dożylnym wykazał okres półtrwania równy w przybliżeniu 4 godziny u zwykłych ochotników, oraz nieco przedłużony okres półtrwania u pacjentów z niewydolnością nerek, równy około 5 godzin. U dzieci obserwowano okres półtrwania równy około 6 godzin.

Podawanie podskórne

Po wstrzyknięciu podskórnym, stężenia erytropoetyny w surowicy są znacznie niższe, niż stężenia osiągane po wstrzyknięciu dożylnym. Stężenia te powoli rosną i osiągają wartość szczytową między 12 i 18 godziną po podaniu dawki. Wartość szczytowa zawsze jest znacznie niższa od wartości szczytowej osiąganej przez podawanie dożylnie (ok. 1/20 tej wartości).

Nie występuje nagromadzenie. Stężenia pozostają takie same, bez względu na to, czy pomiar został wykonany 24 godziny po pierwszym wstrzyknięciu, czy 24 godziny po ostatnim wstrzyknięciu.

Trudno ocenić okres półtrwania dla podawania podskórnego. Szacuje się go na 24 godziny.

Biodostępność erytropoetyny podawanej podskórnie jest znacznie niższa i wynosi w przybliżeniu 20% w porównaniu do podania dożylnego.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W niektórych przedklinicznych badaniach toksykologicznych na psach i szczurach, ale nie na małpach, leczenie erytropoetyną wiązało się z podklinicznym zwłóknieniem szpiku kostnego (zwłóknienie szpiku kostnego jest znanym powikłaniem przewlekłej niewydolności nerek u ludzi i może być związane z wtórną nadczynnością przytarczyc lub z nieznanymi czynnikami). Częstość występowania zwłóknienia szpiku kostnego nie zwiększyła się w badaniu pacjentów poddawanych hemodializie, których leczono erytropoetyną przez 3 lata, w porównaniu z grupą kontrolną pacjentów poddawanych dializie, którzy nie byli leczeni erytropoetyną).

Badania na zwierzętach wykazały, że erytropoetyna zmniejsza masę płodu, opóźnia kostnienie i zwiększa śmiertelność płodów, gdy podawana jest w dawkach tygodniowych, przekraczających w przybliżeniu 20-krotnie zalecaną dla ludzi dawkę tygodniową. Zmiany te interpretowane są jako wtórne wobec zmniejszonego przyrostu masy ciała matki.

Erytropoetyna nie powodowała żadnych zmian w badaniach mutagenności kultur komórek bakteryjnych i komórek ssaków, ani w teście mikrojąderekowym przeprowadzanym *in vivo* na myszach. Nie przeprowadzono długotrwałych badań działania rakotwórczego. Istnieją w literaturze sprzeczne doniesienia, dotyczące możliwości działania erytropoetyny jako istotnego czynnika proliferacji nowotworów. Doniesienia te opierają się na wynikach badanych *in vitro* próbek nowotworów ludzkich, ale ich znaczenie kliniczne jest niepewne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Disodu fosforan dwuwodny
Sodu diwodorofosforan dwuwodny
Sodu chlorek
Wapnia chlorek dwuwodny
Polisorbat 20
Glicyna
Leucyna
Izoleucyna
Treonina
Kwas glutaminowy
Feniloalanina
Woda do wstrzykiwań
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)
Kwas solny (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności, produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.
Przechowywać ampułkostrzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

W celu ambulatoryjnego podawania leku pacjent może wyjąć produkt z lodówki i przechowywać go w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez jeden okres nie dłuższy niż 3 dni.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułkostrzykawka ze szkła typu I z zamocowaną na stałe stalową igłą i powlekaną teflonem końcówką tłoka.

Każda ampułkostrzykawka zawiera 0,4 ml roztworu do wstrzykiwań.

Każde opakowanie zawiera 1 lub 6 ampułkostrzykawk.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Instrukcje stosowania Retacrit:

1. Po wyjęciu z opakowania konturowego (blistra) jednej ampułkostrzykawki, należy sprawdzić czy roztwór jest przezroczysty, bezbarwny i bez widocznych cząstek.
2. Zdjąć kapturek ochronny z igły strzykawki i usunąć powietrze ze strzykawki i z igły przez ustawienie strzykawki w pozycji pionowej i delikatne naciśnięcie tłoka w górę.
3. Strzykawka jest teraz gotowa do użycia.

Nie wolno używać Retacrit, jeśli:

- blister nie jest szczelny lub został w jakikolwiek sposób uszkodzony
- roztwór nie jest bezbarwny lub zawiera widoczne cząstki

- roztwór wyciekł z ampułkostrzykawki lub wewnątrz blistra widoczne są skropliny
- istnieje możliwość, że był przez pomyłkę zamrożony

Produkt przeznaczony jest wyłącznie do jednorazowego użycia.

Nie wstrząsać.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Hospira UK Limited
Queensway
Royal Leamington Spa
Warwickshire
CV31 3RW
Wielka Brytania

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

EU/1/07/431/007
EU/1/07/431/008

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

18/12/2007

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Retacrit 5000 j.m./0,5 ml – roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ampułkostrzykawka z 0,5 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 5000 jednostek międzynarodowych (j.m.) epoetyny zeta* (rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny). Roztwór zawiera 10000 j.m. epoetyny zeta na ml.

* Wytwarzana metodą rekombinacji DNA w liniach komórkowych CHO (*Chinese Hamster Ovary*).

Substancja pomocnicza:

Każda ampułkostrzykawka zawiera 0,25 mg fenyloalaniny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce.

Przezroczysty, bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie objawowej niedokrwistości związanej z przewlekłą niewydolnością nerek u pacjentów dorosłych i dzieci:
 - Leczenie niedokrwistości związanej z przewlekłą niewydolnością nerek (niedokrwistość w chorobach nerek) u pacjentów dorosłych i dzieci, poddawanych hemodializie, oraz u pacjentów dorosłych poddawanych dializie otrzewnowej (patrz punkt 4.4).
 - Leczenie ciężkiej niedokrwistości pochodzenia nerkowego z towarzyszącymi objawami klinicznymi u pacjentów dorosłych z niewydolnością nerek, nie poddawanych jeszcze dializie (patrz punkt 4.4).
- Leczenie niedokrwistości i zmniejszenie wymogów transfuzyjnych u otrzymujących chemioterapię pacjentów dorosłych z nowotworami litymi, złośliwym chłoniakiem lub szpiczakiem mnogim, narażonych na transfuzję według oceny ogólnego stanu pacjenta (np. stan układu sercowo-naczyniowego, niedokrwistość przed rozpoczęciem chemioterapii).
- Retacrit można wykorzystać do zwiększenia liczby autologicznych krwinek czerwonych u pacjentów przygotowywanych do zabiegu chirurgicznego z zastosowaniem autotransfuzji. W tym wskazaniu należy koniecznie rozważyć stosunek korzyści do ryzyka powikłań zakrzepowozatorowych. Leczenie wskazane jedynie u pacjentów z umiarkowaną niedokrwistością (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).
- Retacrit można stosować w celu zmniejszenia narażenia na przetoczenia krwi allogenicznej u dorosłych pacjentów bez niedoboru żelaza przed dużymi operacjami ortopedycznymi w trybie planowym, z wysokim ryzykiem powikłań po przetoczeniu krwi. Zastosowanie leku należy ograniczyć do chorych z umiarkowaną niedokrwistością (np. Hb 10-13 g/dl lub 6,2-8,1 mmol/l), w przypadku możliwości dokonania przetoczenia krwi autologicznej oraz przy przewidywanej umiarkowanej utracie krwi (od 900 do 1800 ml).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie za pomocą Retacrit musi być nadzorowane przez lekarzy posiadających doświadczenie w leczeniu pacjentów z wyżej podanymi wskazaniami.

Sposób podawania

- Leczenie objawowej niedokrwistości związanej z przewlekłą niewydolnością nerek u pacjentów dorosłych i dzieci:

Retacrit należy podawać podskórnie lub dożylnie.

Docelowe stężenie hemoglobiny mieści się w przedziale od 10 do 12 g/dl (6,2 - 7,5 mmol/l), z wyjątkiem dzieci, dla których stężenie hemoglobiny powinno się mieścić w przedziale od 9,5 do 11 g/dl (5,9-6,8 mmol/l). Nie należy przekraczać górnej granicy docelowego stężenia hemoglobiny.

Objawy i następstwa niedokrwistości mogą różnić się w zależności od wieku, płci i ogólnego nasilenia choroby; wymagane jest przeprowadzenie przez lekarza oceny przebiegu choroby i stanu klinicznego danego pacjenta. Retacrit należy podawać drogą podskórną lub dożylną do zwiększenia stężenia hemoglobiny nie przekraczając 12 g/dl (7,5 mmol/l). Ze względu na zmienność między poszczególnymi pacjentami, sporadycznie u poszczególnych pacjentów można obserwować uzyskanie stężenia powyżej lub poniżej docelowego stężenia hemoglobiny. Zmienność stężenia hemoglobiny należy korygować poprzez dostosowanie dawki, z uwzględnieniem docelowego zakresu stężeń od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Należy unikać utrzymywania stężenia hemoglobiny na poziomie ponad 12 g/dl (7,5 mmol/l); wskazówki dotyczące właściwej modyfikacji dawki przy wstąpieniu stężeń hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l) podano poniżej. Należy unikać zwiększania stężenia hemoglobiny o ponad 2 g/dl (1,25 mmol/l) w okresie czterech tygodni. Jeśli do tego dojdzie, należy odpowiednio zmodyfikować dawkę, zgodnie z podanymi zaleceniami.

Należy ściśle monitorować pacjentów, aby zapewnić, że do kontroli objawów niedokrwistości stosowana jest najmniejsza zatwierdzona dawka Retacrit.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek i klinicznie oczywistym niedokrwieniem mięśnia sercowego lub zastoinową niewydolnością serca, podtrzymywane stężenie hemoglobiny nie powinno przekroczyć górnej granicy docelowego stężenia hemoglobiny.

Pacjenci dorośli poddawani hemodializie

Retacrit należy podawać podskórnie lub dożylnie.

Leczenie składa się z dwóch faz:

1. Faza korygowania: 50 j.m./kg mc. 3 razy w tygodniu. Gdy konieczne jest dostosowanie dawki, należy ją dostosowywać w interwałach długości co najmniej czterech tygodni. W każdym kroku zwiększenie lub zmniejszenie dawki powinno wynosić 25 j.m./kg mc. 3 razy w tygodniu.
2. Faza podtrzymywania: Dostosowanie dawkowania w celu utrzymania stężenia hemoglobiny na żądanym stężeniu: hemoglobina (Hb) między 10 i 12 g/dl [6,2-7,5 mmol/l]. Zalecana całkowita dawka tygodniowa: między 75 a 300 j.m./kg mc..

Dostępne dane kliniczne wskazują, że pacjenci z bardzo niskim początkowym stężeniem hemoglobiny (<6 g/dl lub < 3,75 mmol/l) mogą wymagać wyższych dawek podtrzymujących, niż pacjenci, u których początkowa niedokrwistość nie była tak ciężka (hemoglobina > 8 g/dl lub > 5 mmol/l).

Dzieci poddawane hemodializie

Leczenie składa się z dwóch faz:

1. Faza korygowania: 50 j.m./kg mc 3 razy w tygodniu, podawane drogą dożylną. Gdy konieczne jest dostosowanie dawki, należy ją dostosowywać w krokach po 25 j.m./kg

mc., 3 razy w tygodniu, w interwałach długości co najmniej czterech tygodni, do osiągnięcia pożądanej wartości docelowej.

2. Faza podtrzymywania: Dostosowanie dawkowania w celu utrzymania stężenia hemoglobiny na żądanym stężeniu: hemoglobina (Hb) między 9,5 i 11 g/dl [5,9-6,8 mmol/l].

Zwykle dzieci i osoby dorastające o masie ciała poniżej 30 kg wymagają większych dawek podtrzymujących, niż dzieci o masie ciała powyżej 30 kg i dorośli. Poniższe dawki podtrzymujące były stosowane w trakcie badań klinicznych po 6 miesiącach leczenia.

	Dawka (j.m./kg podawana 3 razy w tygodniu)	
Masa ciała (kg)	Mediana	Zwykła dawka podtrzymująca:
< 10	100	75-150
10-30	75	60-150
> 30	33	30-100

Dostępne dane kliniczne wskazują, że pacjenci z bardzo niskim początkowym stężeniem hemoglobiny (<6,8 g/dl lub < 4,25 mmol/l) mogą wymagać wyższych dawek podtrzymujących, niż pacjenci, u których początkowe stężenie hemoglobiny było wyższe od 6,8 g/dl lub 4,25 mmol/l.

Dorośli pacjenci poddawani dializie otrzewnowej

Retacrit należy podawać podskórnie lub dożylnie.

Leczenie składa się z dwóch faz:

1. Faza korygowania: Dawka początkowa: 50 j.m./kg mc. 2 razy w tygodniu.
2. Faza podtrzymywania: Dostosowanie dawkowania w celu utrzymania stężenia hemoglobiny na żądanym stężeniu: hemoglobina (Hb) między 10 i 12 g/dl [6,2-7,5 mmol/l]. Dawka podtrzymująca między 25 i 50 j.m./kg mc, podawana 2 razy w tygodniu w 2 równych dawkach.

- *Pacjenci dorośli z niewydolnością nerek jeszcze nie leczeni dializą*

Retacrit należy podawać podskórnie lub dożylnie.

Leczenie składa się z dwóch faz:

1. Faza korygowania: Dawka początkowa 50 j.m./kg mc. podawana 3 razy w tygodniu, po której w razie konieczności następuje zwiększenie dawki w krokach po 25 j.m./kg mc. (3 razy w tygodniu), aż do osiągnięcia pożądanej wartości docelowej (zwiększenie należy przeprowadzić w interwałach długości co najmniej czterech tygodni).
2. Faza podtrzymywania: Dostosowanie dawkowania w celu utrzymania stężenia hemoglobiny na żądanym stężeniu: hemoglobina (Hb) między 10 i 12 g/dl [6,2-7,5 mmol/l]. Dawka podtrzymująca między 17 i 33 j.m./kg mc. podawana 3 razy w tygodniu.

Nie wolno podawać dawki większej niż 200 j.m./kg mc., 3 razy na tydzień.

- *Leczenie pacjentów z niedokrwistością w przebiegu chemioterapii*

U pacjentów z niedokrwistością (tj. stężenie hemoglobiny ≤ 10 g/dl (6.2 mmol/l) Retacrit należy podawać drogą podskórną. Objawy i następstwa niedokrwistości mogą różnić się w zależności od wieku, płci i ogólnego nasilenia choroby; wymagane jest przeprowadzenie przez lekarza oceny przebiegu choroby i stanu klinicznego danego pacjenta.

Ze względu na zmienność między poszczególnymi pacjentami, sporadycznie u poszczególnych pacjentów można obserwować uzyskanie stężenia powyżej lub poniżej docelowego stężenia hemoglobiny. Zmienność stężenia hemoglobiny należy korygować poprzez dostosowanie dawki, z uwzględnieniem docelowego zakresu stężeń od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać utrzymywania stężenia hemoglobiny na poziomie ponad 12 g/dl (7,5 mmol/l); wskazówki dotyczące właściwej modyfikacji dawki przy wstąpieniu stężeń hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l) podano poniżej. Należy unikać zwiększania stężenia hemoglobiny o ponad 2 g/dl (1,25 mmol/l) w okresie czterech tygodni. Jeśli do tego dojdzie, należy odpowiednio zmodyfikować dawkę, zgodnie z podanymi zaleceniami.

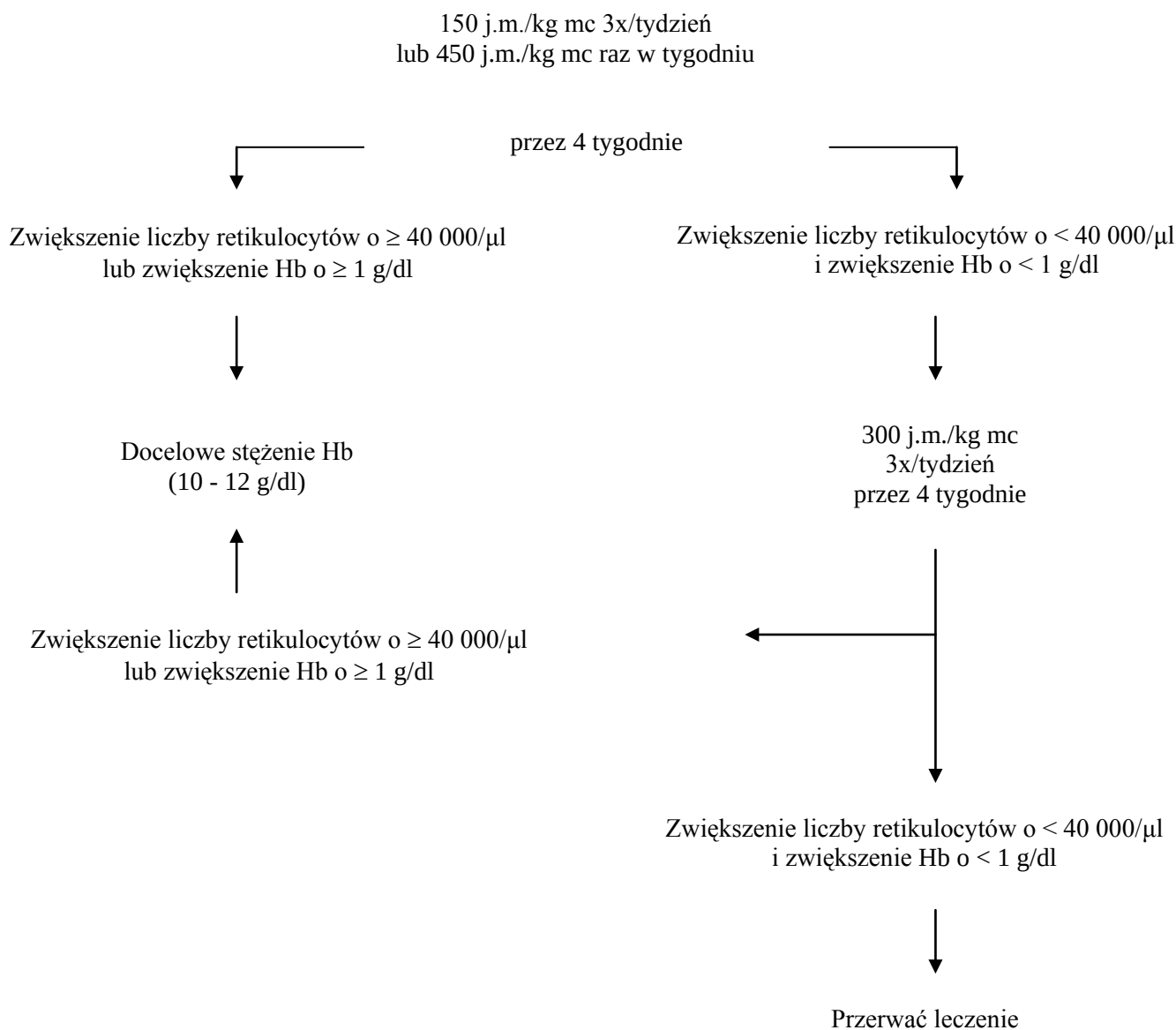
Należy ściśle monitorować pacjentów, aby zapewnić, że do kontroli objawów niedokrwistości stosowana jest najmniejsza zatwierdzona dawka Retacrit.

Leczenie Retacrit należy kontynuować przez miesiąc po zakończeniu chemioterapii.

Dawka początkowa wynosi 150 j.m./kg mc. ciała, podawana podskórnie 3 razy w tygodniu. Alternatywnie, Retacrit można podawać podskórnie raz w tygodniu w dawce początkowej 450 j.m./kg.

Jeśli po 4 tygodniach leczenia stężenie hemoglobiny wzrosło o co najmniej 1 g/dl (0,62 mmol/l) lub zwiększa się liczba retikulocytów o $\geq 40\,000$ komórek/ μ l ponad wartość wyjściową, dawka powinna pozostać na stężenie 150 j.m./kg podawanych 3 razy w tygodniu, lub na stężenie 450 j.m./kg raz w tygodniu. Jeśli zwiększenie stężenia hemoglobiny jest mniejsze niż 1 g/dl ($< 0,62$ mmol/l) a liczba retikulocytów wzrosła o mniej niż 40 000 komórek/ μ l ponad wartość wyjściową, należy zwiększyć dawkę do 300 j.m./kg mc. podawanych 3 razy w tygodniu. Jeśli po kolejnych 4 tygodniach podawania 300 j.m./kg mc. 3 razy w tygodniu stężenie hemoglobiny wzrosło o 1 g/dl (0,62 mmol/l) albo więcej, lub liczba retikulocytów powyżej wzrosła o 40 000 komórek/ μ l lub więcej, dawka powinna pozostać na stężenie 300 j.m./kg podawanych 3 razy w tygodniu. Jeśli jednak stężenie hemoglobiny zwiększy się o mniej niż 1 g/dl ($< 0,62$ mmol/l), zaś liczba retikulocytów wzrosła o mniej niż 40 000 komórek/ μ l ponad wartość wyjściową, uzyskanie odpowiedzi jest mało prawdopodobne i należy przerwać podawanie leku.

Zalecany sposób dawkowania przedstawia poniższy schemat:



Po osiągnięciu celu terapeutycznego u danego pacjenta należy zmniejszyć dawkę o 25% do 50%, aby utrzymać stężenie hemoglobiny na tym poziomie. Należy rozważyć odpowiednie dostosowanie wielkości dawki.

Dostosowanie dawki

Przy szybkości zwiększania stężenia hemoglobiny większej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) w ciągu miesiąca, należy zmniejszyć dawkę Retacrit o ok. 25 do 50%. Jeśli stężenie hemoglobiny przewyższa 12 g/dl (7,5 mmol/l), leczenie należy przerwać, póki stężenie nie spadnie do 12 g/dl (7,5 mmol/l) lub niżej, a następnie podjąć ponownie leczenie podając dawkę Retacrit o 25% niższą od poprzedniej dawki.

– Leczenie pacjentów dorosłych zakwalifikowanych do zabiegu chirurgicznego z zastosowaniem autotransfuzji

Retacrit należy podawać drogą dożylną.

W przypadku pobierania krwi, Retacrit należy podać po zakończeniu procedury pobierania krwi.

Pacjenci z łagodną niedokrwistością (wartość hematokrytu 33-39%), wymagającą wcześniejszego podania 4 lub więcej jednostek krwi, powinni być leczeni Retacrit w dawce 600 j.m./kg masy ciała, podawanej 2 razy w tygodniu przez 3 tygodnie przed zabiegiem chirurgicznym.

Wszyscy pacjenci otrzymujący Retacrit powinni otrzymywać odpowiednie uzupełnienie żelaza (np. doustne podawanie dawki 200 mg żelaza pierwiastkowego na dobę) przez cały czas leczenia. Uzupełnienie żelaza należy rozpocząć możliwie szybko, nawet kilka tygodni przed rozpoczęciem procedury pobierania autologicznych krwinek, aby osiągnąć duży zapas żelaza przed rozpoczęciem podawania Retacrit.

Leczenie pacjentów dorosłych zakwalifikowanych do dużych operacji ortopedycznych w trybie planowym

Retacrit należy podawać drogą podskórną.

Dawkę 600 j.m./kg mc. należy podawać raz na tydzień przez trzy tygodnie (dni 21, 14 i 7) przed operacją i w dniu operacji (dzień 0). Jeśli trzeba skrócić czas przygotowania do operacji do poniżej trzech tygodni, należy podawać dawkę 300 j.m./kg mc. raz na dobę przez 10 kolejnych dni przed operacją, w dniu operacji i przez cztery dni po operacji. Jeśli w badaniach hematologicznych w okresie przedoperacyjnym stężenie hemoglobiny osiągnie wartość 15 g/dl lub większą, podawanie produktu Retacrit należy przerwać i nie podawać kolejnych dawek.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Retacrit należy wyrównać niedobór żelaza. Dodatkowo, w trakcie leczenia produktem Retacrit wszyscy pacjenci powinni otrzymywać właściwą suplementację żelaza (np. doustnie 200 mg żelaza Fe²⁺ na dobę). Jeśli to możliwe, w celu uzyskania odpowiednich zapasów żelaza uzupełnianie żelaza należy rozpocząć przed leczeniem produktem Retacrit.

Sposób podawania

Instrukcja postępowania z produktem leczniczym przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Podawanie dożylnie

Dawkę należy podawać przez co najmniej 1-5 minut, w zależności od wielkości całej dawki. U pacjentów poddawanych hemodializie, można podać dużą jednorazową dawkę w trakcie sesji dializy poprzez odpowiedni wlot dożylny w linii dializowania. Alternatywnie, wstrzyknięcia można dokonać na zakończenie sesji dializy poprzez przetokę w drenach dochodzących do igły, po czym należy podać 10 ml roztworu chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%), aby przepłukać dreny i zapewnić wprowadzenie produktu do systemu krążenia.

Wolniejsze wstrzykiwanie zaleca się u pacjentów, którzy reagują na leczenie pojawieniem się objawów grypopodobnych.

Leku Retacrit nie należy podawać w infuzji dożylniej.

Leku Retacrit nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi (patrz punkt 6.2).

Podawanie podskórne

Ogólnie rzecz biorąc, nie należy przekraczać maksymalnej objętości 1 ml na jedno wstrzyknięcie. W przypadku większych objętości, należy dokonać wstrzyknięcia w więcej niż jednym miejscu.

Zastrzyki aplikuje się w kończyny oraz przednią ścianę jamy brzusznej.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Pacjentom, u których leczenie dowolną erytropoetyną prowadzi do wybiórczej aplazji czerwonych krwinek (PRCA – *Pure Red Cell Aplasia*), nie wolno podawać Retacrit ani żadnej innej erytropoetyny (patrz punkt 4.4).
- Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze.
- Podawanie preparatu 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 stwierdzoną w wywiadzie.
- We wskazaniu do dużych operacji ortopedycznych produkt jest przeciwwskazany u pacjentów z zaawansowaną chorobą tętnic wieńcowych, obwodowych, szyjnych lub mózgowych, w tym u chorych ze świeżym zawałem serca lub epizodem mózgowo-naczyniowym.
 - Pacjenci, którzy z jakiegokolwiek powodu nie mogą otrzymywać odpowiedniej profilaktyki przeciwzakrzepowej.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Informacje ogólne

Podobnie jak u wszystkich pacjentów otrzymujących erytropoetynę, może pojawić się wzrost ciśnienia krwi w trakcie leczenia za pomocą Retacrit. U wszystkich pacjentów nigdy nie leczonych epoetyną jak też u pacjentów poddanych leczeniu wstępnemu należy ściśle monitorować i odpowiednio kontrolować ciśnienie krwi przed rozpoczęciem, w chwili rozpoczęcia oraz w trakcie leczenia za pomocą Retacrit. Może zająć konieczność wprowadzenia dodatkowego leczenia przeciw nadciśnieniu lub zwiększenia już prowadzonego leczenia przeciw nadciśnieniu. Jeśli ciśnienie krwi nie poddaje się kontroli, należy przerwać podawanie Retacrit.

Retacrit należy również stosować ostrożnie u pacjentów z padaczką oraz przewlekłą niewydolnością wątroby.

Podczas leczenia erytropoetyną 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.

Wszelkie inne przyczyny niedokrwistości (niedobór żelaza, hemoliza, utrata krwi, niedobory witaminy B₁₂ lub soli kwasu foliowego) powinny zostać wzięte pod uwagę i poddane leczeniu przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia za pomocą Retacrit. W większości przypadków, jednocześnie ze zwiększeniem wartości hematokrytu występuje zmniejszenie stężenia ferrytyny w surowicy. Aby zapewnić optymalną reakcję na erytropoetynę, należy zapewnić odpowiednie zapasy żelaza:

- uzupełnienie żelaza, np. zaleca się podawanie doustne 200-300 mg/dobę (100-200 mg/dobę u dzieci) u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, u których stężenie ferrytyny w surowicy wynosi poniżej 100 ng/ml
- zaleca się doustne podawanie 200-300 mg żelaza /dobę u wszystkich pacjentów chorych na nowotwory, u których wysycenie transferyny wynosi poniżej 20%.

Wszystkie te dodatkowe czynniki związane z niedokrwistością należy dokładnie rozważyć przy podejmowaniu decyzji o zwiększeniu dawki erytropoetyny u pacjentów chorych na nowotwory.

Jeśli wystąpi paradoksalne zmniejszenie stężenia hemoglobiny i ciężka niedokrwistość połączona ze zmniejszeniem liczby retikulocytów, należy przerwać leczenie epoetyną i wykonać badanie na obecność przeciwciał przeciw erytropoetynie. Zgłaszano występowanie takich przeciwciał u pacjentów z zapaleniem wątroby typu C, leczonych jednocześnie interferonem i rybawiryną oraz epoetynami. Nie jest zatwierdzone wskazanie do stosowania epoetyn w przypadku niedokrwistości występującej w przebiegu zapalenia wątroby typu C.

W celu poprawy kontroli stosowania czynników stymulujących erytropoezę (ESA, ang. *Erythropoiesis Stimulating Agents*), w dokumentacji pacjenta należy wyraźnie odnotować nazwę przepisanego czynnika stymulującego erytropoezę (ESA).

Podczas przygotowania do zabiegów chirurgicznych zawsze trzeba przestrzegać dobrych praktyk zarządzania zasobami krwi.

Ten produkt leczniczy zawiera fenyloalaninę, która może być szkodliwa dla osób chorych na fenyloketonurię.

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, tzn. zasadniczo jest "wolny od sodu".

Pacjenci zakwalifikowani do dużych operacji ortopedycznych w trybie planowym

U pacjentów zakwalifikowanych do dużych operacji ortopedycznych w trybie planowym, przed rozpoczęciem leczenia produktem Retacrit należy ustalić przyczynę niedokrwistości i jeśli to możliwe wdrożyć odpowiednie leczenie.

W tej populacji może występować ryzyko incydentów zakrzepowych i należy starannie rozważyć tę możliwość wobec korzyści wynikających z leczenia.

Pacjenci powinni otrzymywać odpowiednią profilaktykę przeciwzakrzepową, ponieważ u chorych poddawanych zabiegom operacyjnym mogą wystąpić zaburzenia zakrzepowe i naczyniowe, zwłaszcza u osób z istniejącymi chorobami sercowo-naczyniowymi. Ponadto należy podjąć szczególne środki ostrożności u pacjentów ze skłonnością do rozwoju zakrzepicy żył głębokich. Również u pacjentów z wyjściowym stężeniem hemoglobiny > 13 g/dl nie można wykluczyć, że leczenie produktem Retacrit może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem zaburzeń zakrzepowych w okresie pooperacyjnym. Z tego względu leku nie należy stosować u pacjentów z wyjściowym stężeniem hemoglobiny > 13 g/dl.

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek

Stężenie hemoglobiny

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek podtrzymywane stężenie hemoglobiny nie powinno przekroczyć górnej granicy docelowego stężenia hemoglobiny, zgodnie z zaleceniami w punkcie 4.2. W badaniach klinicznych obserwowano zwiększone ryzyko zgonu, poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych lub zdarzeń naczyniowo-mózgowych, w tym udaru mózgu, przy podawaniu ESA do uzyskania docelowego stężenia hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrolowane badania kliniczne nie wykazały istotnych korzyści związanych z podawaniem epoetyn przy stężeniu hemoglobiny przekraczającym stężenie wymagane do opanowania objawów niedokrwistości i uniknięcia przetoczenia krwi.

Należy regularnie oznaczać stężenie hemoglobiny aż do chwili jego ustabilizowania, a później pomiary należy wykonywać okresowo. Aby zminimalizować ryzyko zwiększenia nadciśnienia lub pogorszenia nadciśnienia, szybkość zwiększania stężenia hemoglobiny powinna wynosić w przybliżeniu 1 g/dl (0,62 mmol/l) na miesiąc i nie powinna przekraczać 2 g/dl (1,25 mmol/l) na miesiąc.

Pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek leczonych produktem Retacrit podawanym drogą podskórną należy regularnie obserwować, czy nie wystąpi zmniejszenie skuteczności, zdefiniowane jako brak lub zmniejszenie reakcji na leczenie u pacjentów, którzy uprzednio reagowali na takie leczenie. Taki stan charakteryzuje się utrzymującym się zmniejszeniem stężenia hemoglobiny, zamiast jej zwiększenia, co powinno występować podczas podawania produktu Retacrit.

Wobec braku reakcji na leczenie erytropoetyną należy zidentyfikować czynniki sprawcze. Obejmują one: niedobór żelaza, soli kwasu foliowego lub witaminy B₁₂; zatrucie glinem; współistniejące infekcje; stany zapalne lub urazowe; utajoną utratę krwi; hemolizę oraz zwłóknienie szpiku kostnego z dowolnych przyczyn.

Bardzo rzadko opisywano przypadki wybiórczej aplazji czerwonych krwinek (PRCA) wywołanej obecnością przeciwciał u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, którym podawano erytropoetynę drogą podskórną. U pacjentów, u których występuje gwałtowny spadek skuteczności, definiowany przez obniżenie stężenia hemoglobiny (1-2 g/dl w ciągu miesiąca) oraz zwiększone zapotrzebowanie na transfuzje, należy zmierzyć liczbę retikulocytów i zbadać typowe przyczyny braku reakcji (np. niedobory żelaza, soli kwasu foliowego lub witaminy B₁₂, zatrucie glinem, infekcja lub stan zapalny, utrata krwi i hemoliza). Jeśli przyczyna nie zostanie ustalona, należy rozważyć badanie szpiku, konieczne w diagnozowaniu PRCA.

Jeśli zdiagnozowana zostanie PRCA, należy natychmiast przerwać leczenie za pomocą Retacrit i rozważyć przeprowadzenie badań na obecność przeciwciał skierowanych przeciwko erytropoetynom.

U tych pacjentów nie należy zamieniać leku na inny, ponieważ przeciwciała skierowane przeciwko erytropoetynom reagują krzyżowo z innymi erytropoetynami. Należy wykluczyć inne przyczyny PRCA i wszcząć odpowiednie leczenie.

Zaleca się regularną kontrolę liczby retikulocytów w celu wykrycia możliwego pojawienia się braku skuteczności u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerkową.

W pojedynczych przypadkach zaobserwowano hiperkaliemię. U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerkową korekcja niedokrwistości może prowadzić do zwiększenia apetytu oraz zwiększonego przyjmowania potasu i białek. Może zająć konieczność okresowego dostosowania zaleceń dot. dializy, w celu zachowania stężenia mocznika, kreatyniny i potasu w żądanym przedziale. U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek należy kontrolować stężenie elektrolitów w osoczu. Jeśli podczas leczenia wykryte zostanie wysokie (lub rosnące) stężenie potasu w osoczu, należy rozważyć przerwanie podawania erytropoetyny do czasu uzyskania normalizacji stężenia (skorygowania hiperkaliemii).

W związku ze zwiększeniem wartości hematokrytu w trakcie leczenia erytropoetyną, często niezbędne jest zwiększenie dawki heparyny podczas hemodializy. Nieodpowiednia dawka heparyny może prowadzić do niedrożności systemu dializacyjnego.

Informacje dostępne do tej chwili wskazują, że korekcja niedokrwistości za pomocą erytropoetyny u pacjentów dorosłych z niewydolnością nerek, którzy jeszcze nie są poddawani dializie, nie powoduje zwiększenia tempa nasilania się niewydolności nerek.

Dorośli pacjenci z objawową niedokrwistością poddawani chemioterapii z powodu choroby nowotworowej

Podczas oceny, czy leczenie Retacrit jest odpowiednie (ryzyko konieczności poddania pacjenta transfuzji) u pacjentów poddawanych chemioterapii z powodu choroby nowotworowej, należy wziąć pod uwagę 2-3 tygodniowe opóźnienie między podaniem erytropoetyny a wywołanym erytropoetyną pojawieniem się krwinek czerwonych.

Należy ściśle monitorować stężenie hemoglobiny aż do chwili jego ustabilizowania, a później pomiary należy wykonywać okresowo. Jeśli szybkość zwiększania stężenia hemoglobiny przekracza 2 g/dl (1,25 mmol/l) na miesiąc, lub stężenie hemoglobiny przekracza 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy przeprowadzić dostosowanie dawkowania ściśle według wskazań wyszczególnionych w punkcie 4.2, w celu zminimalizowania zagrożenia powikłaniami zakrzepowymi (patrz punkt 4.2).

Ponieważ zaobserwowano zwiększoną częstość naczyniowych zdarzeń zakrzepowych (ang. TVE) u pacjentów z nowotworem, otrzymujących czynnik erytropoetynowy (patrz punkt 4.8), należy starannie zważyć to ryzyko i korzyści wynikające z leczenia Retacrit, szczególnie w przypadku pacjentów z nowotworem, u których ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowych jest podwyższone, np. z powodu otyłości lub naczyniowych zdarzeń zakrzepowych stwierdzonych w wywiadzie (np. zakrzepica żył głębokich lub zator tętnicy płucnej).

Pacjenci dorośli przygotowujący do zabiegu chirurgicznego z zastosowaniem autotransfuzji

Należy uwzględnić wszystkie specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności związane z procedurami przedoperacyjnych autologicznych przetoczeń krwi, szczególnie z przetoczeniami uzupełniającymi ubytek krwi.

Działanie leku na rozwój nowotworu

Epoetyny są czynnikami wzrostu, które przede wszystkim stymulują wytwarzanie krwinek czerwonych. Receptory erytropoetyny mogą występować na powierzchni wielu różnych komórek nowotworowych. Podobnie jak przy wszystkich czynnikach wzrostu, istnieje obawa, że epoetyny mogą pobudzać wzrost różnych nowotworów złośliwych. W kilku kontrolowanych badaniach

klinicznych nie wykazano, by epoetyny korzystnie wpływały na całkowite przeżycie lub zmniejszenie ryzyka rozwoju guza u pacjentów z niedokrwistością i z nowotworem.

W kilku kontrolowanych badaniach klinicznych, w których epoetyny podawane były chorym na różne typy częstych nowotworów, takie jak rak płaskonabłonkowy regionu głowy i szyi, rak płuca oraz rak sutka, obserwowano niewyjaśniony wzrost śmiertelności.

W kontrolowanych badaniach klinicznych zastosowanie epoetyny alfa i innych czynników pobudzających erytropoezę wykazano:

- skrócenie czasu do progresji raka u pacjentów z zaawansowanym rakiem regionu głowy i szyi leczonych radioterapią przy podawaniu leku do uzyskania stężenia docelowego hemoglobiny przekraczającego 14 g/dl (8,7 mmol/l),
- skrócenie całkowitego przeżycia i zwiększenie liczby zgonów związane z progresją choroby po 4 miesiącach u pacjentów z rakiem piersi z przerzutami leczonych chemioterapią przy podawaniu leku do uzyskania stężenia docelowego hemoglobiny przekraczającego 12 - 14 g/dl (7,5 - 8,7 mmol/l),
- zwiększenie ryzyka zgonu przy podawaniu leku do uzyskania stężenia docelowego hemoglobiny 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacjentów z aktywnym nowotworem złośliwym nie leczonym chemioterapią ani radioterapią. W tej populacji pacjentów nie ma wskazań do stosowania czynników pobudzających erytropoezę.

Biorąc pod uwagę powyższe kwestie, w niektórych sytuacjach preferowaną metodą leczenia niedokrwistości u pacjentów z rakiem powinna być transfuzja krwi. Decyzję o zastosowaniu rekombinowanej erytropoetyny należy podjąć po ocenie korzyści i ryzyka dla danego pacjenta, a także biorąc pod uwagę konkretny kontekst kliniczny. Czynniki, które należy rozważyć w tej ocenie, obejmują rodzaj nowotworu i jego stopień zaawansowania, nasilenie niedokrwistości, przewidywaną długość życia, środowisko, w którym pacjent jest leczony oraz preferencje pacjenta (patrz punkt 5.1).

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Brak dowodów potwierdzających wpływ erytropoetyny na metabolizm innych produktów leczniczych.

Istnieje jednak możliwość interakcji z innymi produktami leczniczymi, ponieważ cyklosporyna wiązana jest przez erytrocyty. Jeśli erytropoetyna stosowana jest równocześnie z cyklosporyną, należy kontrolować stężenie cyklosporyny we krwi pacjenta i dostosować dawki cyklosporyny odpowiednio do wzrastających wartości hematokrytu.

Brak danych wskazujących na interakcję pomiędzy epoetyną alfa i G-CSF (czynnik stymulujący powstawanie granulocytów) lub GM-CSF (czynnik stymulujący powstawanie granulocytów i makrofagów) pod względem różnicowania hematologicznego lub proliferacji komórek guza uzyskanych drogą biopsji, ocenianych w badaniach *in vitro*.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Nie przeprowadzono odpowiednich, dobrze kontrolowanych badań u kobiet ciężarnych. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). W związku z tym, erytropoetynę należy stosować w okresie ciąży i laktacji jedynie wtedy, kiedy potencjalne korzyści związane z podawaniem leku przeważają nad ryzykiem dla płodu.

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

Retacrit nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Retacrit jest biologicznym produktem leczniczym. Dane uzyskane w badaniach klinicznych nad

Retacrit są zgodne z profilem bezpieczeństwa innych erytropoetyn dopuszczonych do użytku. Na podstawie wyników badań klinicznych nad innymi erytropoetynami dopuszczonymi do użytku, szacuje się, że u około 8% pacjentów leczonych erytropoetyną wystąpią objawy niepożądane. Objawy niepożądane podczas leczenia erytropoetyną obserwuje się głównie u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek lub z chorobą nowotworową i są to najczęściej: zależne od dawki podwyższenie ciśnienia tętniczego krwi oraz bóle głowy. Może wystąpić przełom nadciśnieniowy z objawami typu encefalopatii. Należy zwrócić uwagę na nagłe kłujące bóle głowy o typie migreny, które mogą być sygnałem ostrzegawczym.

U pacjentów otrzymujących leki erytropoetyczne, opisywano zakrzepowe zdarzenia naczyniowe, takie jak niedokrwienie mięśnia sercowego, zawał serca, epizody naczyniomózgowe (krwotok mózgowy i udar mózgu), przemijające napady niedokrwienne, zakrzepica żył głębokich, zakrzepica tętnicza, zatory płucne, tętniaki, zakrzepica naczyń siatkówki i wykrzepianie w sztucznej nerce.

Erytroblastopenia (PRCA) zależna od przeciwciał była opisywana po miesiącach lub latach leczenia epoetyną alfa. U większości tych pacjentów stwierdzono przeciwciała przeciwko erytropoetynom (patrz punkty 4.3 i 4.4).

W tym punkcie częstość występowania działań niepożądanych zdefiniowano następująco: bardzo często (>1/10); często (>1/100 do <10); niezbyt często (>1/1000 do <100); rzadko (>1/10 000 do <1000); bardzo rzadko (<10 000); częstość nieznana (nie można ocenić częstości na podstawie dostępnych danych);

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo rzadko	Małopłytkowość (patrz punkt 4.4)
	Nie znana	Erytroblastopenia zależna od przeciwciał (PRCA)
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Reakcje nadwrażliwości
	Bardzo rzadko	Reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Zawroty głowy (u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek), ból głowy (u pacjentów z nowotworami)
	Często	Zawroty głowy (u pacjentów z nowotworami), ból głowy (u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek), udar mózgu
	Niezbyt często	Krwotok mózgowy
	Nie znana	Zawał mózgu, przemijające napady niedokrwienne, encefalopatia z powodu przełomu nadciśnieniowego
Zaburzenia oka	Nie znana	Zakrzepica naczyń siatkówki
Zaburzenia serca	Nie znana	Niedokrwienie mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe	Często	Zakrzepica żył głębokich (u pacjentów z nowotworami)
	Nie znana	Tętniaki, zakrzepica naczyń tętniczych, zakrzepica żył głębokich (u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek), przełom nadciśnieniowy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej	Często	Zator płucny (u pacjentów z nowotworami)

i śródpiersia	Nie znana	Zator płucny (u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Nieswoiste wysypki skórne
	Bardzo rzadko	Obrzęk naczynioruchowy
	Nie znana	Świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból stawów (u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek)
	Często	Ból stawów (u pacjentów z nowotworami)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Objawy podobne do grypy (u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek), osłabienie (u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek), uczucie zmęczenia (u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek)
	Często	Objawy podobne do grypy (u pacjentów z nowotworami), osłabienie (u pacjentów z nowotworami), uczucie zmęczenia (u pacjentów z nowotworami)
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Często	Zakrzepy powstające w sztucznej nerce

Pacjenci dorośli i pediatryczni poddawani hemodializie, pacjenci dorośli poddawani dializie otrzewnowej i pacjenci dorośli z niewydolnością nerek nie poddawani jeszcze dializoterapii

Najczęstszym działaniem niepożądanym podczas leczenia epoetyną alfa jest zależne od dawki zwiększenie ciśnienia tętniczego lub nasilenie istniejącego nadciśnienia. Zwiększenie ciśnienia tętniczego można kontrolować lekami. Ponadto zaleca się monitorowanie ciśnienia tętniczego, szczególnie na początku leczenia. W pojedynczych przypadkach u pacjentów z prawidłowym lub niskim ciśnieniem tętniczym krwi obserwowano również następujące reakcje: przełom nadciśnieniowy z objawami typu encefalopatii (np. bóle głowy i stan splątania) i uogólnione drgawki toniczno-kloniczne, wymagające natychmiastowej opieki lekarskiej i intensywnej opieki medycznej. Należy zwrócić szczególną uwagę na nagłe kłujące bóle głowy o typie migreny, które mogą być sygnałem ostrzegawczym.

Mogą powstawać zakrzepy w obrębie przetoki tętniczo-żylniej, zwłaszcza u pacjentów z tendencją do hipotonii lub z powikłaniami przetoki tętniczo-żylniej (np. zwężenia, tętniaki, itd.). U tych pacjentów zaleca się wczesną kontrolę przetoki i profilaktykę przeciwzakrzepową, np. przez podawanie kwasu acetylosalicylowego.

Pacjenci dorośli z nowotworem i objawową niedokrwistością leczeni chemioterapią

U pacjentów leczonych epoetyną alfa może wystąpić nadciśnienie tętnicze, więc należy ściśle kontrolować stężenie hemoglobiny i ciśnienie tętnicze krwi.

U pacjentów otrzymujących leki erytropoetyczne obserwowano zwiększoną częstość występowania zakrzepowych zdarzeń naczyniowych (patrz punkt 4.4 i punkt 4.8 - Ogólne).

Pacjenci przygotowujący do zabiegów chirurgicznych

Niezależnie od leczenia erytropoetyną, u pacjentów poddawanych zabiegowi chirurgicznemu mogą wystąpić powikłania zakrzepowe i naczyniowe, szczególnie u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego po wielokrotnych zabiegach upuszczania krwi. Dlatego u takich pacjentów należy przeprowadzić rutynowe przetoczenie uzupełniające ubytek krwi.

U pacjentów z wyjściowym stężeniem hemoglobiny > 13 g/dl nie można wykluczyć, że leczenie produktem Retacrit może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem naczyniowych zdarzeń zakrzepowych w okresie pooperacyjnym.

4.9 Przedawkowanie

Przedział terapeutyczny erytropoetyny jest bardzo szeroki. Przedawkowanie erytropoetyny może wywołać skutki będące przedłużeniem skutków farmakologicznych hormonu. Można dokonać upuszczenia krwi w razie zbyt wysokiego stężenia hemoglobiny. Należy zapewnić dodatkową opiekę wspomagającą w razie konieczności.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w niedokrwistości, erytropoetyna
Kod ATC: B03XA01

Retacrit jest biopodobnym produktem leczniczym. Szczegółowe informacje są dostępne na stronie internetowej European Medicines Agency: <http://www.ema.europa.eu>.

Erytropoetyna jest glikoproteiną, która – jako czynnik stymulujący mitozę oraz hormon odpowiedzialny za różnicowanie się komórek – pobudza tworzenie się erytrocytów z komórek prekursorowych przedziału hemocytoblastu.

Pozorna masa cząsteczkowa erytropoetyny wynosi 32 000 – 40 000 daltonów. Część białkowa cząsteczki odpowiada za ok. 58% całkowitej masy cząsteczkowej i składa się ze 165 aminokwasów. Cztery łańcuchy węglowodanowe łączą się z białkiem przez trzy wiązania N-glikozydowe i jedno wiązanie O-glikozydowe. Epoetyna zeta ma identyczną sekwencję aminokwasów i skład węglowodanowy jak endogenna ludzka erytropoetyna, izolowana z moczu chorych na niedokrwistość. Skuteczność biologiczną erytropoetyny wykazano w wielu modelach zwierzęcych *in vivo* (na szczurach zdrowych i z niedokrwistością oraz na myszach z polycytemią). Po podaniu erytropoetyny zwiększa się liczba erytrocytów, stężenie hemoglobiny i liczba retikulocytów, a także zwiększa się wbudowywanie żelaza ⁵⁹Fe.

In vitro, po inkubacji z erytropoetyną, wykazano zwiększenie wbudowywania ³H-tymidyny do erytroidalnych komórek jądrzastych śledziony (w hodowli komórek śledziony mysiej). W badaniach na hodowlach komórek szpiku ludzkiego można było wykazać, że erytropoetyna swoiście pobudza wytwarzanie krwinek czerwonych i nie wywiera wpływu na powstawanie krwinek białych. Nie było możliwe wykazanie, aby erytropoetyna działała cytotoksycznie na komórki szpiku kostnego.

Jak w przypadku innych krwiotwórczych czynników wzrostu, wykazano *in vitro* pobudzające właściwości erytropoetyny wobec komórek śródbłonna.

721 pacjentów chorych na nowotwór, otrzymujących chemioterapię bez platyny objęto trzema badaniami kontrolowanymi placebo, w tym 389 pacjentów ze złośliwymi nowotworami hematologicznymi (221 – szpiczak mnogi, 144 – chłoniak nieziarniczy i 24 inne złośliwe nowotwory hematologiczne) oraz 332 pacjentów z nowotworami litymi (172 – nowotwory piersi, 64 – nowotwory ginekologiczne, 23 – nowotwory płuc, 22 – nowotwory prostaty, 21 – nowotwory żołądkowo-jelitowe i 30 innych odmian nowotworów). Dwa duże badania otwarte objęły 2697 pacjentów chorych na nowotwory i otrzymujących chemioterapię bez platyny, w tym 1895 z nowotworami litymi (683 –

nowotwory piersi, 260 – nowotwory płuc, 174 – nowotwory ginekologiczne, 300 – nowotwory żołądkowo-jelitowe i 478 innych odmian nowotworów) i 802 pacjentów z nowotworami hematologicznymi.

Prospektywne, randomizowane, kontrolowane placebo badanie, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby na 375 pacjentach z niedokrwistością, chorych na różne formy nowotworów (z wyjątkiem nowotworów złośliwych pochodzenia szpikowego) wykazało znaczącą redukcję następstw związanych z niedokrwistością (np. zmęczenie, obniżenie energii oraz ruchliwości), mierzonych za pomocą następujących instrumentów i skal: ogólna skala Funkcjonalnej Oceny Leczenia Nowotworów - Niedokrwistość (ang. FACT-An), podskala FACT-An - Osłabienie oraz Liniowa Skala Analogowa Nowotworów (ang. CLAS). Dwa inne, mniejsze badania randomizowane i kontrolowane placebo nie wykazały znaczącej poprawy parametrów jakości życia, odpowiednio, na skalach EORTC-QLQ-C30 oraz CLAS.

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

Przeżywalność i progresję nowotworu badano w pięciu kontrolowanych badaniach klinicznych obejmujących 2833 pacjentów, z czego cztery badania prowadzono metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolą stosującą placebo, natomiast jedno badanie było badaniem otwartym. Badania obejmowały zarówno pacjentów leczonych chemioterapią (dwa badania) jak i oceniały populację pacjentów, u których nie ma wskazań do stosowania czynników pobudzających erytropoezę: niedokrwistość u pacjentów z nowotworem nieotrzymujących chemioterapii i pacjenci z nowotworem głowy i szyi leczeni radioterapią. Docelowe stężenie hemoglobiny w dwóch badaniach wynosiło > 13 g/dl; w pozostałych trzech badaniach wynosiło 12 - 14 g/dl. W badaniu otwartym nie wykazano różnicy pod względem całkowitej przeżywalności pacjentów leczonych rekombinowaną erytropoetyną ludzką w porównaniu do grupy kontrolnej. W czterech badaniach kontrolowanych placebo, współczynnik ryzyka dla całkowitego przeżycia mieścił się w zakresie od 1,25 do 2,47 na korzyść grup kontrolnych. Badania te wykazały stały, niewyjaśniony, statystycznie istotny wzrost śmiertelności u pacjentów z niedokrwistością związaną z różnymi częstymi nowotworami, którzy byli leczeni rekombinowaną erytropoetyną ludzką, w porównaniu do grupy kontrolnej. Wyniki dotyczące całkowitego przeżycia w tych badaniach nie mogły zostać w zadowalający sposób wyjaśnione różnicami w częstości zakrzepicy i związanych z nią powikłań pomiędzy chorymi otrzymującymi rekombinowaną erytropoetyną ludzką a grupą kontrolną.

Dokonano również systematycznego przeglądu obejmującego ponad 9000 pacjentów z nowotworem, uczestniczących w 57 badaniach klinicznych. Metaanaliza danych dotyczących łącznego przeżycia wykazała wartość punktu estymacji ryzyka względnego równą 1,08 na korzyść grupy kontrolnej (95% CI: 0,99, 1,18; 42 badania i 8167 pacjentów). U pacjentów leczonych rekombinowaną erytropoetyną ludzką stwierdzono zwiększone ryzyko względnego występowania zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (RR 1,67, 95% CI: 1,35, 2,06, 35 badań i 6769 pacjentów). Zwiększone ryzyko występowania zdarzeń zakrzepowo-zatorowych obserwowano u pacjentów z nowotworem leczonych rekombinowaną erytropoetyną ludzką, przy czym nie można wykluczyć niekorzystnego wpływu na całkowite przeżycie. Zakres, w jakim wyniki te mogą dotyczyć podawania rekombinowanej erytropoetyny ludzkiej pacjentom z nowotworem leczonym chemioterapią, w celu uzyskania stężeń hemoglobiny poniżej 13 g/dl, pozostaje niejasny, ponieważ oceniane dane obejmowały tylko kilku pacjentów z taką charakterystyką kliniczną.

Przeprowadzono również analizę u ponad 13 900 pacjentów z rakiem (leczonych chemioterapią, radioterapią, chemioradioterapią lub nie leczonych), którzy uczestniczyli w 53 kontrolowanych badaniach klinicznych różnych epoetyn. Metaanaliza danych dotyczących całkowitego czasu przeżycia wykazała estymację punktową współczynnika ryzyka 1,06 na korzyść kontroli (95% CI: 1,00, 1,25; 53 badania i 13 933 pacjentów), podczas gdy u pacjentów z rakiem leczonych chemioterapią współczynnik ryzyka całkowitego przeżycia wynosił 1,04 (95% CI: 0,97, 1,11; 38 badań i 10 441 pacjentów). U pacjentów z rakiem leczonych rekombinowaną ludzką erytropoetyną, metaanaliza wykazała również spójnie znaczące zwiększenie względnego ryzyka zdarzeń zakrzepowo-

zatorowych (patrz punkt 4.4).

W randomizowanym badaniu klinicznym, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną stosującą placebo, u 4038 pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek i cukrzycą typu 2., nie poddawanych dializie, oraz ze stężeniem hemoglobiny ≤ 11 g/dL, podawano darbopoetynę alfa w celu osiągnięcia docelowego stężenia hemoglobiny 13 g/dL lub placebo (patrz punkt 4.4). W tym badaniu nie osiągnięto żadnego pierwszorzędowego celu, jakim było wykazanie zmniejszenia ryzyka zgonów z wszystkich przyczyn, chorobowości sercowo-naczyniowej lub schyłkowej choroby nerek (ESRD, ang. *End Stage Renal Disease*). Analiza pojedynczych składowych złożonych punktów końcowych wykazała następujące wartości współczynnika ryzyka (HR, ang. *Hazard Ratio*) (95% CI): zgon 1,05 (od 0,92 do 1,21), udar mózgu 1,92 (od 1,38 do 2,68), zastoinowa niewydolność serca (CHF, ang. *Congestive Heart Failure*) 0,89 (od 0,74 do 1,08), zawał serca (MI, ang. *Myocardial Infarction*) 0,96 (od 0,75 do 1,23), hospitalizacja z powodu niedokrwienia mięśnia serca 0,84 (od 0,55 do 1,27), schyłkowa choroba nerek (ESRD) 1,02 (od 0,87 do 1,18).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Podawanie dożylnie

Pomiar erytropoetyny po wielokrotnym podaniu dożylnym wykazał okres półtrwania równy w przybliżeniu 4 godziny u zwykłych ochotników, oraz nieco przedłużony okres półtrwania u pacjentów z niewydolnością nerek, równy około 5 godzin. U dzieci obserwowano okres półtrwania równy około 6 godzin.

Podawanie podskórne

Po wstrzyknięciu podskórnym, stężenia erytropoetyny w surowicy są znacznie niższe, niż stężenia osiągane po wstrzyknięciu dożylnym. Stężenia te powoli rosną i osiągają wartość szczytową między 12 i 18 godziną po podaniu dawki. Wartość szczytowa zawsze jest znacznie niższa od wartości szczytowej osiąganej przez podawanie dożylnie (ok. 1/20 tej wartości).

Nie występuje nagromadzenie. Stężenia pozostają takie same, bez względu na to, czy pomiar został wykonany 24 godziny po pierwszym wstrzyknięciu, czy 24 godziny po ostatnim wstrzyknięciu.

Trudno ocenić okres półtrwania dla podawania podskórnego. Szacuje się go na 24 godziny.

Biodostępność erytropoetyny podawanej podskórnie jest znacznie niższa i wynosi w przybliżeniu 20% w porównaniu do podania dożylnego.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W niektórych przedklinicznych badaniach toksykologicznych na psach i szczurach, ale nie na małpach, leczenie erytropoetyną wiązało się z podklinicznym zwłóknieniem szpiku kostnego (zwłóknienie szpiku kostnego jest znanym powikłaniem przewlekłej niewydolności nerek u ludzi i może być związane z wtórną nadczynnością przytarczyc lub z nieznanymi czynnikami). Częstość występowania zwłóknienia szpiku kostnego nie zwiększyła się w badaniu pacjentów poddawanych hemodializie, których leczono erytropoetyną przez 3 lata, w porównaniu z grupą kontrolną pacjentów poddawanych dializie, którzy nie byli leczeni erytropoetyną).

Badania na zwierzętach wykazały, że erytropoetyna zmniejsza masę płodu, opóźnia kostnienie i zwiększa śmiertelność płodów, gdy podawana jest w dawkach tygodniowych, przekraczających w przybliżeniu 20-krotnie zalecaną dla ludzi dawkę tygodniową. Zmiany te interpretowane są jako wtórne wobec zmniejszonego przyrostu masy ciała matki.

Erytropoetyna nie powodowała żadnych zmian w badaniach mutagenności kultur komórek bakteryjnych i komórek ssaków, ani w teście mikrojąderekowym przeprowadzanym *in vivo* na myszach. Nie przeprowadzono długotrwałych badań działania rakotwórczego. Istnieją w literaturze sprzeczne doniesienia, dotyczące możliwości działania erytropoetyny jako istotnego czynnika proliferacji nowotworów. Doniesienia te opierają się na wynikach badanych *in vitro* próbek nowotworów ludzkich, ale ich znaczenie kliniczne jest niepewne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Disodu fosforan dwuwodny
Sodu diwodorofosforan dwuwodny
Sodu chlorek
Wapnia chlorek dwuwodny
Polisorbat 20
Glicyna
Leucyna
Izoleucyna
Treonina
Kwas glutaminowy
Feniloalanina
Woda do wstrzykiwań
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)
Kwas solny (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności, produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać ampułkostrzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

W celu ambulatoryjnego podawania leku pacjent może wyjąć produkt z lodówki i przechowywać go w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez jeden okres nie dłuższy niż 3 dni.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułkostrzykawka ze szkła typu I z zamocowaną na stałe stalową igłą i powlekaną teflonem końcówką tłoka.

Każda ampułkostrzykawka zawiera 0,5 ml roztworu do wstrzykiwań.

Każde opakowanie zawiera 1 lub 6 ampułkostrzykawkę.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Instrukcje stosowania Retacrit:

1. Po wyjęciu z opakowania konturowego (blistra) jednej ampułkostrzykawki, należy sprawdzić czy roztwór jest przezroczysty, bezbarwny i bez widocznych cząstek.
2. Zdjąć kapturek ochronny z igły strzykawki i usunąć powietrze ze strzykawki i z igły przez ustawienie strzykawki w pozycji pionowej i delikatne naciśnięcie tłoka w górę.
3. Strzykawka jest teraz gotowa do użycia.

Nie wolno używać Retacrit, jeśli:

- blister nie jest szczelny lub został w jakikolwiek sposób uszkodzony
- roztwór nie jest bezbarwny lub zawiera widoczne cząstki
- roztwór wyciekł z ampułkostrzykawki lub wewnątrz blistra widoczne są skropliny
- istnieje możliwość, że był przez pomyłkę zamrożony

Produkt przeznaczony jest wyłącznie do jednorazowego użycia.

Nie wstrząsać.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Hospira UK Limited
Queensway
Royal Leamington Spa
Warwickshire
CV31 3RW
Wielka Brytania

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

EU/1/07/431/009
EU/1/07/431/010

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

18/12/2007

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Retacrit 6000 j.m./0,6 ml – roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ampułkostrzykawka z 0,6 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 6000 jednostek międzynarodowych (j.m.) epoetyny zeta* (rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny). Roztwór zawiera 10000 j.m. epoetyny zeta na ml.

* Wytwarzana metodą rekombinacji DNA w liniach komórkowych CHO (*Chinese Hamster Ovary*).

Substancja pomocnicza:

Każda ampułkostrzykawka zawiera 0,30 mg fenyloalaniny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce.

Przezroczysty, bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie objawowej niedokrwistości związanej z przewlekłą niewydolnością nerek u pacjentów dorosłych i dzieci:
 - Leczenie niedokrwistości związanej z przewlekłą niewydolnością nerek (niedokrwistość w chorobach nerek) u pacjentów dorosłych i dzieci, poddawanych hemodializie, oraz u pacjentów dorosłych poddawanych dializie otrzewnowej (patrz punkt 4.4).
 - Leczenie ciężkiej niedokrwistości pochodzenia nerkowego z towarzyszącymi objawami klinicznymi u pacjentów dorosłych z niewydolnością nerek, nie poddawanych jeszcze dializie (patrz punkt 4.4).
- Leczenie niedokrwistości i zmniejszenie wymogów transfuzyjnych u otrzymujących chemioterapię pacjentów dorosłych z nowotworami litymi, złośliwym chłoniakiem lub szpiczakiem mnogim, narażonych na transfuzję według oceny ogólnego stanu pacjenta (np. stan układu sercowo-naczyniowego, niedokrwistość przed rozpoczęciem chemioterapii).
- Retacrit można wykorzystać do zwiększenia liczby autologicznych krwinek czerwonych u pacjentów przygotowywanych do zabiegu chirurgicznego z zastosowaniem autotransfuzji. W tym wskazaniu należy koniecznie rozważyć stosunek korzyści do ryzyka powikłań zakrzepowozatorowych. Leczenie wskazane jedynie u pacjentów z umiarkowaną niedokrwistością (hemoglobina [Hb] 10-13 g/dl [6,2 - 8,1 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).
- Retacrit można stosować w celu zmniejszenia narażenia na przetoczenia krwi allogenicznej u dorosłych pacjentów bez niedoboru żelaza przed dużymi operacjami ortopedycznymi w trybie planowym, z wysokim ryzykiem powikłań po przetoczeniu krwi. Zastosowanie leku należy ograniczyć do chorych z umiarkowaną niedokrwistością (np. Hb 10-13 g/dl lub 6,2-8,1 mmol/l), w przypadku możliwości dokonania przetoczenia krwi autologicznej oraz przy przewidywanej umiarkowanej utracie krwi (od 900 do 1800 ml).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie za pomocą Retacrit musi być nadzorowane przez lekarzy posiadających doświadczenie w leczeniu pacjentów z wyżej podanymi wskazaniami.

Sposób podawania

- Leczenie objawowej niedokrwistości związanej z przewlekłą niewydolnością nerek u pacjentów dorosłych i dzieci:

Retacrit należy podawać podskórnie lub dożylnie.

Docelowe stężenie hemoglobiny mieści się w przedziale od 10 do 12 g/dl (6,2 - 7,5 mmol/l), z wyjątkiem dzieci, dla których stężenie hemoglobiny powinno się mieścić w przedziale od 9,5 do 11 g/dl (5,9-6,8 mmol/l). Nie należy przekraczać górnej granicy docelowego stężenia hemoglobiny.

Objawy i następstwa niedokrwistości mogą różnić się w zależności od wieku, płci i ogólnego nasilenia choroby; wymagane jest przeprowadzenie przez lekarza oceny przebiegu choroby i stanu klinicznego danego pacjenta. Retacrit należy podawać drogą podskórną lub dożylną do zwiększenia stężenia hemoglobiny nie przekraczając 12 g/dl (7,5 mmol/l). Ze względu na zmienność między poszczególnymi pacjentami, sporadycznie u poszczególnych pacjentów można obserwować uzyskanie stężenia powyżej lub poniżej docelowego stężenia hemoglobiny. Zmienność stężenia hemoglobiny należy korygować poprzez dostosowanie dawki, z uwzględnieniem docelowego zakresu stężeń od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Należy unikać utrzymywania stężenia hemoglobiny na poziomie ponad 12 g/dl (7,5 mmol/l); wskazówki dotyczące właściwej modyfikacji dawki przy wstąpieniu stężeń hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l) podano poniżej. Należy unikać zwiększania stężenia hemoglobiny o ponad 2 g/dl (1,25 mmol/l) w okresie czterech tygodni. Jeśli do tego dojdzie, należy odpowiednio zmodyfikować dawkę, zgodnie z podanymi zaleceniami.

Należy ściśle monitorować pacjentów, aby zapewnić, że do kontroli objawów niedokrwistości stosowana jest najmniejsza zatwierdzona dawka Retacrit.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek i klinicznie oczywistym niedokrwieniem mięśnia sercowego lub zastoinową niewydolnością serca, podtrzymywane stężenie hemoglobiny nie powinno przekroczyć górnej granicy docelowego stężenia hemoglobiny.

Pacjenci dorośli poddawani hemodializie

Retacrit należy podawać podskórnie lub dożylnie.

Leczenie składa się z dwóch faz:

1. Faza korygowania: 50 j.m./kg mc. 3 razy w tygodniu. Gdy konieczne jest dostosowanie dawki, należy ją dostosowywać w interwałach długości co najmniej czterech tygodni. W każdym kroku zwiększenie lub zmniejszenie dawki powinno wynosić 25 j.m./kg mc. 3 razy w tygodniu.
2. Faza podtrzymywania: Dostosowanie dawkowania w celu utrzymania stężenia hemoglobiny na żądanym stężeniu: hemoglobina (Hb) między 10 i 12 g/dl [6,2-7,5 mmol/l]. Zalecana całkowita dawka tygodniowa: między 75 a 300 j.m./kg mc..

Dostępne dane kliniczne wskazują, że pacjenci z bardzo niskim początkowym stężeniem hemoglobiny (<6 g/dl lub < 3,75 mmol/l) mogą wymagać wyższych dawek podtrzymujących, niż pacjenci, u których początkowa niedokrwistość nie była tak ciężka (hemoglobina > 8 g/dl lub > 5 mmol/l).

Dzieci poddawane hemodializie

Leczenie składa się z dwóch faz:

1. Faza korygowania: 50 j.m./kg mc 3 razy w tygodniu, podawane drogą dożylną. Gdy konieczne jest dostosowanie dawki, należy ją dostosowywać w krokach po 25 j.m./kg mc, 3 razy w tygodniu, w interwałach długości co najmniej czterech tygodni, do osiągnięcia pożądanej wartości docelowej.
2. Faza podtrzymywania: Dostosowanie dawkowania w celu utrzymania stężenia hemoglobiny na żądanym stężeniu: hemoglobina (Hb) między 9,5 i 11 g/dl [5,9-6,8 mmol/l].

Zwykle dzieci i osoby dorastające o masie ciała poniżej 30 kg wymagają większych dawek podtrzymujących, niż dzieci o masie ciała powyżej 30 kg i dorośli. Poniższe dawki podtrzymujące były stosowane w trakcie badań klinicznych po 6 miesiącach leczenia.

	Dawka (j.m./kg podawana 3 razy w tygodniu)	
Masa ciała (kg)	Mediana	Zwykła dawka podtrzymująca:
< 10	100	75-150
10-30	75	60-150
> 30	33	30-100

Dostępne dane kliniczne wskazują, że pacjenci z bardzo niskim początkowym stężeniem hemoglobiny (<6,8 g/dl lub < 4,25 mmol/l) mogą wymagać wyższych dawek podtrzymujących, niż pacjenci, u których początkowe stężenie hemoglobiny było wyższe od 6,8 g/dl lub 4,25 mmol/l.

Dorośli pacjenci poddawani dializie otrzewnowej

Retacrit należy podawać podskórnie lub dożylnie.

Leczenie składa się z dwóch faz:

1. Faza korygowania: Dawka początkowa: 50 j.m./kg mc. 2 razy w tygodniu.
2. Faza podtrzymywania: Dostosowanie dawkowania w celu utrzymania stężenia hemoglobiny na żądanym stężeniu: hemoglobina (Hb) między 10 i 12 g/dl [6,2-7,5 mmol/l]. Dawka podtrzymująca między 25 i 50 j.m./kg mc, podawana 2 razy w tygodniu w 2 równych dawkach.

- Pacjenci dorośli z niewydolnością nerek jeszcze nie leczeni dializą

Retacrit należy podawać podskórnie lub dożylnie.

Leczenie składa się z dwóch faz:

1. Faza korygowania: Dawka początkowa 50 j.m./kg mc. podawana 3 razy w tygodniu, po której w razie konieczności następuje zwiększenie dawki w krokach po 25 j.m./kg mc. (3 razy w tygodniu), aż do osiągnięcia pożądanej wartości docelowej (zwiększenie należy przeprowadzić w interwałach długości co najmniej czterech tygodni).
2. Faza podtrzymywania: Dostosowanie dawkowania w celu utrzymania stężenia hemoglobiny na żądanym stężeniu: hemoglobina (Hb) między 10 i 12 g/dl [6,2-7,5 mmol/l]. Dawka podtrzymująca między 17 i 33 j.m./kg mc. podawana 3 razy w tygodniu.

Nie wolno podawać dawki większej niż 200 j.m./kg mc., 3 razy na tydzień.

- Leczenie pacjentów z niedokrwistością w przebiegu chemioterapii

U pacjentów z niedokrwistością (tj. stężenie hemoglobiny ≤ 10 g/dl (6.2 mmol/l) Retacrit należy podawać drogą podskórną. Objawy i następstwa niedokrwistości mogą różnić się w zależności od

wieku, płci i ogólnego nasilenia choroby; wymagane jest przeprowadzenie przez lekarza oceny przebiegu choroby i stanu klinicznego danego pacjenta.

Ze względu na zmienność między poszczególnymi pacjentami, sporadycznie u poszczególnych pacjentów można obserwować uzyskanie stężenia powyżej lub poniżej docelowego stężenia hemoglobiny. Zmienność stężenia hemoglobiny należy korygować poprzez dostosowanie dawki, z uwzględnieniem docelowego zakresu stężeń od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać utrzymywania stężenia hemoglobiny na poziomie ponad 12 g/dl (7,5 mmol/l); wskazówki dotyczące właściwej modyfikacji dawki przy wstąpieniu stężeń hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l) podano poniżej. Należy unikać zwiększania stężenia hemoglobiny o ponad 2 g/dl (1,25 mmol/l) w okresie czterech tygodni. Jeśli do tego dojdzie, należy odpowiednio zmodyfikować dawkę, zgodnie z podanymi zaleceniami.

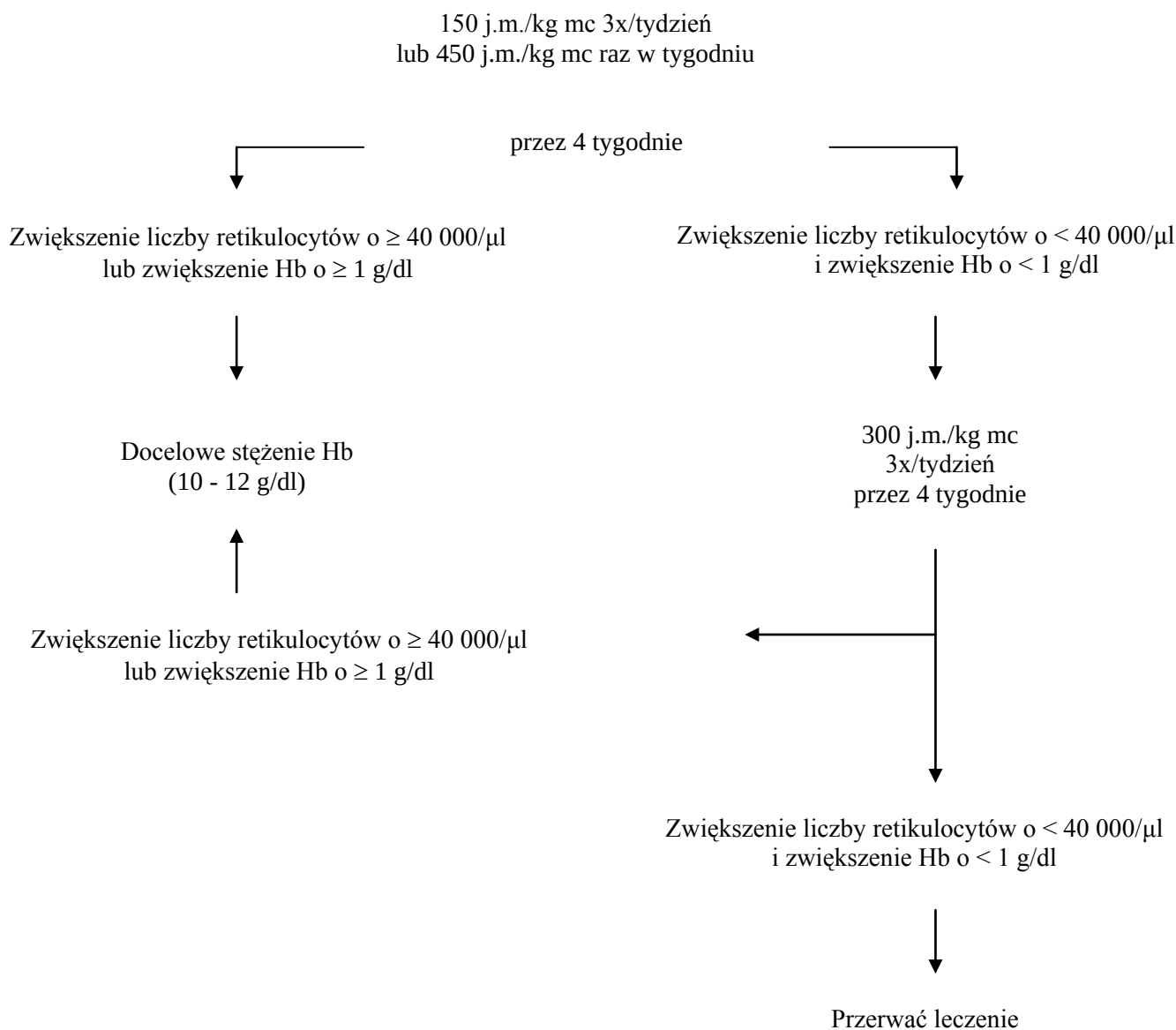
Należy ściśle monitorować pacjentów, aby zapewnić, że do kontroli objawów niedokrwistości stosowana jest najmniejsza zatwierdzona dawka Retacrit.

Leczenie Retacrit należy kontynuować przez miesiąc po zakończeniu chemioterapii.

Dawka początkowa wynosi 150 j.m./kg mc. ciała, podawana podskórną 3 razy w tygodniu. Alternatywnie, Retacrit można podawać podskórną raz w tygodniu w dawce początkowej 450 j.m./kg.

Jeśli po 4 tygodniach leczenia stężenie hemoglobiny wzrosło o co najmniej 1 g/dl (0,62 mmol/l) lub zwiększa się liczba retikulocytów o $\geq 40\,000$ komórek/ μ l ponad wartość wyjściową, dawka powinna pozostać na stężenie 150 j.m./kg podawanych 3 razy w tygodniu, lub na stężenie 450 j.m./kg raz w tygodniu. Jeśli zwiększenie stężenia hemoglobiny jest mniejsze niż 1 g/dl ($< 0,62$ mmol/l) a liczba retikulocytów wzrosła o mniej niż 40 000 komórek/ μ l ponad wartość wyjściową, należy zwiększyć dawkę do 300 j.m./kg mc. podawanych 3 razy w tygodniu. Jeśli po kolejnych 4 tygodniach podawania 300 j.m./kg mc. 3 razy w tygodniu stężenie hemoglobiny wzrosło o 1 g/dl (0,62 mmol/l) albo więcej, lub liczba retikulocytów powyżej wzrosła o 40 000 komórek/ μ l lub więcej, dawka powinna pozostać na stężenie 300 j.m./kg podawanych 3 razy w tygodniu. Jeśli jednak stężenie hemoglobiny zwiększy się o mniej niż 1 g/dl ($< 0,62$ mmol/l), zaś liczba retikulocytów wzrosła o mniej niż 40 000 komórek/ μ l ponad wartość wyjściową, uzyskanie odpowiedzi jest mało prawdopodobne i należy przerwać podawanie leku.

Zalecany sposób dawkowania przedstawia poniższy schemat:



Po osiągnięciu celu terapeutycznego u danego pacjenta należy zmniejszyć dawkę o 25% do 50%, aby utrzymać stężenie hemoglobiny na tym poziomie. Należy rozważyć odpowiednie dostosowanie wielkości dawki.

Dostosowanie dawki

Przy szybkości zwiększania stężenia hemoglobiny większej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) w ciągu miesiąca, należy zmniejszyć dawkę Retacrit o ok. 25 do 50%. Jeśli stężenie hemoglobiny przewyższa 12 g/dl (7,5 mmol/l), leczenie należy przerwać, póki stężenie nie spadnie do 12 g/dl (7,5 mmol/l) lub niżej, a następnie podjąć ponownie leczenie podając dawkę Retacrit o 25% niższą od poprzedniej dawki.

– Leczenie pacjentów dorosłych zakwalifikowanych do zabiegu chirurgicznego z zastosowaniem autotransfuzji

Retacrit należy podawać drogą dożylną.

W przypadku pobierania krwi, Retacrit należy podać po zakończeniu procedury pobierania krwi.

Pacjenci z łagodną niedokrwistością (wartość hematokrytu 33-39%), wymagającą wcześniejszego podania 4 lub więcej jednostek krwi, powinni być leczeni Retacrit w dawce 600 j.m./kg masy ciała, podawanej 2 razy w tygodniu przez 3 tygodnie przed zabiegiem chirurgicznym.

Wszyscy pacjenci otrzymujący Retacrit powinni otrzymywać odpowiednie uzupełnienie żelaza (np. doustne podawanie dawki 200 mg żelaza pierwiastkowego na dobę) przez cały czas leczenia. Uzupełnienie żelaza należy rozpocząć możliwie szybko, nawet kilka tygodni przed rozpoczęciem procedury pobierania autologicznych krwinek, aby osiągnąć duży zapas żelaza przed rozpoczęciem podawania Retacrit.

Leczenie pacjentów dorosłych zakwalifikowanych do dużych operacji ortopedycznych w trybie planowym

Retacrit należy podawać drogą podskórną.

Dawkę 600 j.m./kg mc. należy podawać raz na tydzień przez trzy tygodnie (dni 21, 14 i 7) przed operacją i w dniu operacji (dzień 0). Jeśli trzeba skrócić czas przygotowania do operacji do poniżej trzech tygodni, należy podawać dawkę 300 j.m./kg mc. raz na dobę przez 10 kolejnych dni przed operacją, w dniu operacji i przez cztery dni po operacji. Jeśli w badaniach hematologicznych w okresie przedoperacyjnym stężenie hemoglobiny osiągnie wartość 15 g/dl lub większą, podawanie produktu Retacrit należy przerwać i nie podawać kolejnych dawek.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Retacrit należy wyrównać niedobór żelaza. Dodatkowo, w trakcie leczenia produktem Retacrit wszyscy pacjenci powinni otrzymywać właściwą suplementację żelaza (np. doustnie 200 mg żelaza Fe²⁺ na dobę). Jeśli to możliwe, w celu uzyskania odpowiednich zapasów żelaza uzupełnianie żelaza należy rozpocząć przed leczeniem produktem Retacrit.

Sposób podawania

Instrukcja postępowania z produktem leczniczym przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Podawanie dożylnie

Dawkę należy podawać przez co najmniej 1-5 minut, w zależności od wielkości całej dawki. U pacjentów poddawanych hemodializie, można podać dużą jednorazową dawkę w trakcie sesji dializy poprzez odpowiedni wlot dożylny w linii dializowania. Alternatywnie, wstrzyknięcia można dokonać na zakończenie sesji dializy poprzez przetokę w drenach dochodzących do igły, po czym należy podać 10 ml roztworu chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%), aby przepłukać dreny i zapewnić wprowadzenie produktu do systemu krążenia.

Wolniejsze wstrzykiwanie zaleca się u pacjentów, którzy reagują na leczenie pojawieniem się objawów grypopodobnych.

Leku Retacrit nie należy podawać w infuzji dożylniej.

Leku Retacrit nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi (patrz punkt 6.2).

Podawanie podskórne

Ogólnie rzecz biorąc, nie należy przekraczać maksymalnej objętości 1 ml na jedno wstrzyknięcie. W przypadku większych objętości, należy dokonać wstrzyknięcia w więcej niż jednym miejscu.

Zastrzyki aplikuje się w kończyny oraz przednią ścianę jamy brzusznej.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Pacjentom, u których leczenie dowolną erytropoetyną prowadzi do wybiórczej aplazji czerwonych krwinek (PRCA – *Pure Red Cell Aplasia*), nie wolno podawać Retacrit ani żadnej innej erytropoetyny (patrz punkt 4.4).
- Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze.
- Podawanie preparatu 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 stwierdzoną w wywiadzie.
- We wskazaniu do dużych operacji ortopedycznych produkt jest przeciwwskazany u pacjentów z zaawansowaną chorobą tętnic wieńcowych, obwodowych, szyjnych lub mózgowych, w tym u chorych ze świeżym zawałem serca lub epizodem mózgowo-naczyniowym.
 - Pacjenci, którzy z jakiegokolwiek powodu nie mogą otrzymywać odpowiedniej profilaktyki przeciwzakrzepowej.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Informacje ogólne

Podobnie jak u wszystkich pacjentów otrzymujących erytropoetynę, może pojawić się wzrost ciśnienia krwi w trakcie leczenia za pomocą Retacrit. U wszystkich pacjentów nigdy nie leczonych epoetyną jak też u pacjentów poddanych leczeniu wstępnemu należy ściśle monitorować i odpowiednio kontrolować ciśnienie krwi przed rozpoczęciem, w chwili rozpoczęcia oraz w trakcie leczenia za pomocą Retacrit. Może zająć konieczność wprowadzenia dodatkowego leczenia przeciw nadciśnieniu lub zwiększenia już prowadzonego leczenia przeciw nadciśnieniu. Jeśli ciśnienie krwi nie poddaje się kontroli, należy przerwać podawanie Retacrit.

Retacrit należy również stosować ostrożnie u pacjentów z padaczką oraz przewlekłą niewydolnością wątroby.

Podczas leczenia erytropoetyną 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.

Wszelkie inne przyczyny niedokrwistości (niedobór żelaza, hemoliza, utrata krwi, niedobory witaminy B₁₂ lub soli kwasu foliowego) powinny zostać wzięte pod uwagę i poddane leczeniu przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia za pomocą Retacrit. W większości przypadków, jednocześnie ze zwiększeniem wartości hematokrytu występuje zmniejszenie stężenia ferrytyny w surowicy. Aby zapewnić optymalną reakcję na erytropoetynę, należy zapewnić odpowiednie zapasy żelaza:

- uzupełnienie żelaza, np. zaleca się podawanie doustne 200-300 mg/dobę (100-200 mg/dobę u dzieci) u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, u których stężenie ferrytyny w surowicy wynosi poniżej 100 ng/ml
- zaleca się doustne podawanie 200-300 mg żelaza /dobę u wszystkich pacjentów chorych na nowotwory, u których wysycenie transferyny wynosi poniżej 20%.

Wszystkie te dodatkowe czynniki związane z niedokrwistością należy dokładnie rozważyć przy podejmowaniu decyzji o zwiększeniu dawki erytropoetyny u pacjentów chorych na nowotwory.

Jeśli wystąpi paradoksalne zmniejszenie stężenia hemoglobiny i ciężka niedokrwistość połączona ze zmniejszeniem liczby retikulocytów, należy przerwać leczenie epoetyną i wykonać badanie na obecność przeciwciał przeciw erytropoetynie. Zgłaszano występowanie takich przeciwciał u pacjentów z zapaleniem wątroby typu C, leczonych jednocześnie interferonem i rybawiryną oraz epoetynami. Nie jest zatwierdzone wskazanie do stosowania epoetyn w przypadku niedokrwistości występującej w przebiegu zapalenia wątroby typu C.

W celu poprawy kontroli stosowania czynników stymulujących erytropoezę (ESA, ang. *Erythropoiesis Stimulating Agents*), w dokumentacji pacjenta należy wyraźnie odnotować nazwę przepisanego czynnika stymulującego erytropoezę (ESA).

Podczas przygotowania do zabiegów chirurgicznych zawsze trzeba przestrzegać dobrych praktyk zarządzania zasobami krwi.

Ten produkt leczniczy zawiera fenyloalaninę, która może być szkodliwa dla osób chorych na fenyloketonurię.

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, tzn. zasadniczo jest "wolny od sodu".

Pacjenci zakwalifikowani do dużych operacji ortopedycznych w trybie planowym

U pacjentów zakwalifikowanych do dużych operacji ortopedycznych w trybie planowym, przed rozpoczęciem leczenia produktem Retacrit należy ustalić przyczynę niedokrwistości i jeśli to możliwe wdrożyć odpowiednie leczenie.

W tej populacji może występować ryzyko incydentów zakrzepowych i należy starannie rozważyć tę możliwość wobec korzyści wynikających z leczenia.

Pacjenci powinni otrzymywać odpowiednią profilaktykę przeciwzakrzepową, ponieważ u chorych poddawanych zabiegom operacyjnym mogą wystąpić zaburzenia zakrzepowe i naczyniowe, zwłaszcza u osób z istniejącymi chorobami sercowo-naczyniowymi. Ponadto należy podjąć szczególne środki ostrożności u pacjentów ze skłonnością do rozwoju zakrzepicy żył głębokich. Również u pacjentów z wyjściowym stężeniem hemoglobiny > 13 g/dl nie można wykluczyć, że leczenie produktem Retacrit może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem zaburzeń zakrzepowych w okresie pooperacyjnym. Z tego względu leku nie należy stosować u pacjentów z wyjściowym stężeniem hemoglobiny > 13 g/dl.

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek

Stężenie hemoglobiny

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek podtrzymywane stężenie hemoglobiny nie powinno przekroczyć górnej granicy docelowego stężenia hemoglobiny, zgodnie z zaleceniami w punkcie 4.2. W badaniach klinicznych obserwowano zwiększone ryzyko zgonu, poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych lub zdarzeń naczyniowo-mózgowych, w tym udaru mózgu, przy podawaniu ESA do uzyskania docelowego stężenia hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrolowane badania kliniczne nie wykazały istotnych korzyści związanych z podawaniem epoetyn przy stężeniu hemoglobiny przekraczającym stężenie wymagane do opanowania objawów niedokrwistości i uniknięcia przetoczenia krwi.

Należy regularnie oznaczać stężenie hemoglobiny aż do chwili jego ustabilizowania, a później pomiary należy wykonywać okresowo. Aby zminimalizować ryzyko zwiększenia nadciśnienia lub pogorszenia nadciśnienia, szybkość zwiększania stężenia hemoglobiny powinna wynosić w przybliżeniu 1 g/dl (0,62 mmol/l) na miesiąc i nie powinna przekraczać 2 g/dl (1,25 mmol/l) na miesiąc.

Pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek leczonych produktem Retacrit podawanym drogą podskórną należy regularnie obserwować, czy nie wystąpi zmniejszenie skuteczności, zdefiniowane jako brak lub zmniejszenie reakcji na leczenie u pacjentów, którzy uprzednio reagowali na takie leczenie. Taki stan charakteryzuje się utrzymującym się zmniejszeniem stężenia hemoglobiny, zamiast jej zwiększenia, co powinno występować podczas podawania produktu Retacrit.

Wobec braku reakcji na leczenie erytropoetyną należy zidentyfikować czynniki sprawcze. Obejmują one: niedobór żelaza, soli kwasu foliowego lub witaminy B₁₂; zatrucie glinem; współistniejące infekcje; stany zapalne lub urazowe; utajoną utratę krwi; hemolizę oraz zwłóknienie szpiku kostnego z dowolnych przyczyn.

Bardzo rzadko opisywano przypadki wybiórczej aplazji czerwonych krwinek (PRCA) wywołanej obecnością przeciwciał u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, którym podawano erytropoetynę drogą podskórną. U pacjentów, u których występuje gwałtowny spadek skuteczności, definiowany przez obniżenie stężenia hemoglobiny (1-2 g/dl w ciągu miesiąca) oraz zwiększone zapotrzebowanie na transfuzje, należy zmierzyć liczbę retikulocytów i zbadać typowe przyczyny braku reakcji (np. niedobory żelaza, soli kwasu foliowego lub witaminy B₁₂, zatrucie glinem, infekcja lub stan zapalny, utrata krwi i hemoliza). Jeśli przyczyna nie zostanie ustalona, należy rozważyć badanie szpiku, konieczne w diagnozowaniu PRCA.

Jeśli zdiagnozowana zostanie PRCA, należy natychmiast przerwać leczenie za pomocą Retacrit i rozważyć przeprowadzenie badań na obecność przeciwciał skierowanych przeciwko erytropoetynom.

U tych pacjentów nie należy zamieniać leku na inny, ponieważ przeciwciała skierowane przeciwko erytropoetynom reagują krzyżowo z innymi erytropoetynami. Należy wykluczyć inne przyczyny PRCA i wszcząć odpowiednie leczenie.

Zaleca się regularną kontrolę liczby retikulocytów w celu wykrycia możliwego pojawienia się braku skuteczności u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerkową.

W pojedynczych przypadkach zaobserwowano hiperkaliemię. U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerkową korekcja niedokrwistości może prowadzić do zwiększenia apetytu oraz zwiększonego przyjmowania potasu i białek. Może zająć konieczność okresowego dostosowania zaleceń dot. dializy, w celu zachowania stężenia mocznika, kreatyniny i potasu w żądanym przedziale. U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek należy kontrolować stężenie elektrolitów w osoczu. Jeśli podczas leczenia wykryte zostanie wysokie (lub rosnące) stężenie potasu w osoczu, należy rozważyć przerwanie podawania erytropoetyny do czasu uzyskania normalizacji stężenia (skorygowania hiperkaliemii).

W związku ze zwiększeniem wartości hematokrytu w trakcie leczenia erytropoetyną, często niezbędne jest zwiększenie dawki heparyny podczas hemodializy. Nieodpowiednia dawka heparyny może prowadzić do niedrożności systemu dializacyjnego.

Informacje dostępne do tej chwili wskazują, że korekcja niedokrwistości za pomocą erytropoetyny u pacjentów dorosłych z niewydolnością nerek, którzy jeszcze nie są poddawani dializie, nie powoduje zwiększenia tempa nasilania się niewydolności nerek.

Dorośli pacjenci z objawową niedokrwistością poddawani chemioterapii z powodu choroby nowotworowej

Podczas oceny, czy leczenie Retacrit jest odpowiednie (ryzyko konieczności poddania pacjenta transfuzji) u pacjentów poddawanych chemioterapii z powodu choroby nowotworowej, należy wziąć pod uwagę 2-3 tygodniowe opóźnienie między podaniem erytropoetyny a wywołanym erytropoetyną pojawieniem się krwinek czerwonych.

Należy ściśle monitorować stężenie hemoglobiny aż do chwili jego ustabilizowania, a później pomiary należy wykonywać okresowo. Jeśli szybkość zwiększania stężenia hemoglobiny przekracza 2 g/dl (1,25 mmol/l) na miesiąc, lub stężenie hemoglobiny przekracza 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy przeprowadzić dostosowanie dawkowania ściśle według wskazań wyszczególnionych w punkcie 4.2, w celu zminimalizowania zagrożenia powikłaniami zakrzepowymi (patrz punkt 4.2).

Ponieważ zaobserwowano zwiększoną częstość naczyniowych zdarzeń zakrzepowych (ang. TVE) u pacjentów z nowotworem, otrzymujących czynnik erytropoetynowy (patrz punkt 4.8), należy starannie zważyć to ryzyko i korzyści wynikające z leczenia Retacrit, szczególnie w przypadku pacjentów z nowotworem, u których ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowych jest podwyższone, np. z powodu otyłości lub naczyniowych zdarzeń zakrzepowych stwierdzonych w wywiadzie (np. zakrzepica żył głębokich lub zator tętnicy płucnej).

Pacjenci dorośli przygotowujący do zabiegu chirurgicznego z zastosowaniem autotransfuzji

Należy uwzględnić wszystkie specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności związane z procedurami przedoperacyjnymi autologicznych przetoczeń krwi, szczególnie z przetoczeniami uzupełniającymi ubytek krwi.

Działanie leku na rozwój nowotworu

Epoetyny są czynnikami wzrostu, które przede wszystkim stymulują wytwarzanie krwinek czerwonych. Receptory erytropoetyny mogą występować na powierzchni wielu różnych komórek nowotworowych. Podobnie jak przy wszystkich czynnikach wzrostu, istnieje obawa, że epoetyny mogą pobudzać wzrost różnych nowotworów złośliwych. W kilku kontrolowanych badaniach

klinicznych nie wykazano, by epoetyny korzystnie wpływały na całkowite przeżycie lub zmniejszenie ryzyka rozwoju guza u pacjentów z niedokrwistością i z nowotworem.

W kilku kontrolowanych badaniach klinicznych, w których epoetyny podawane były chorym na różne typy częstych nowotworów, takie jak rak płaskonabłonkowy regionu głowy i szyi, rak płuca oraz rak sutka, obserwowano niewyjaśniony wzrost śmiertelności.

W kontrolowanych badaniach klinicznych zastosowanie epoetyny alfa i innych czynników pobudzających erytropoezę wykazano:

- skrócenie czasu do progresji raka u pacjentów z zaawansowanym rakiem regionu głowy i szyi leczonych radioterapią przy podawaniu leku do uzyskania stężenia docelowego hemoglobiny przekraczającego 14 g/dl (8,7 mmol/l),
- skrócenie całkowitego przeżycia i zwiększenie liczby zgonów związane z progresją choroby po 4 miesiącach u pacjentów z rakiem piersi z przerzutami leczonych chemioterapią przy podawaniu leku do uzyskania stężenia docelowego hemoglobiny przekraczającego 12 - 14 g/dl (7,5 - 8,7 mmol/l),
- zwiększenie ryzyka zgonu przy podawaniu leku do uzyskania stężenia docelowego hemoglobiny 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacjentów z aktywnym nowotworem złośliwym nie leczonym chemioterapią ani radioterapią. W tej populacji pacjentów nie ma wskazań do stosowania czynników pobudzających erytropoezę.

Biorąc pod uwagę powyższe kwestie, w niektórych sytuacjach preferowaną metodą leczenia niedokrwistości u pacjentów z rakiem powinna być transfuzja krwi. Decyzję o zastosowaniu rekombinowanej erytropoetyny należy podjąć po ocenie korzyści i ryzyka dla danego pacjenta, a także biorąc pod uwagę konkretny kontekst kliniczny. Czynniki, które należy rozważyć w tej ocenie, obejmują rodzaj nowotworu i jego stopień zaawansowania, nasilenie niedokrwistości, przewidywaną długość życia, środowisko, w którym pacjent jest leczony oraz preferencje pacjenta (patrz punkt 5.1).

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Brak dowodów potwierdzających wpływ erytropoetyny na metabolizm innych produktów leczniczych.

Istnieje jednak możliwość interakcji z innymi produktami leczniczymi, ponieważ cyklosporyna wiązana jest przez erytrocyty. Jeśli erytropoetyna stosowana jest równocześnie z cyklosporyną, należy kontrolować stężenie cyklosporyny we krwi pacjenta i dostosować dawki cyklosporyny odpowiednio do wzrastających wartości hematokrytu.

Brak danych wskazujących na interakcję pomiędzy epoetyną alfa i G-CSF (czynnik stymulujący powstawanie granulocytów) lub GM-CSF (czynnik stymulujący powstawanie granulocytów i makrofagów) pod względem różnicowania hematologicznego lub proliferacji komórek guza uzyskanych drogą biopsji, ocenianych w badaniach *in vitro*.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Nie przeprowadzono odpowiednich, dobrze kontrolowanych badań u kobiet ciężarnych. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). W związku z tym, erytropoetynę należy stosować w okresie ciąży i laktacji jedynie wtedy, kiedy potencjalne korzyści związane z podawaniem leku przeważają nad ryzykiem dla płodu.

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

Retacrit nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Retacrit jest biologicznym produktem leczniczym. Dane uzyskane w badaniach klinicznych nad

Retacrit są zgodne z profilem bezpieczeństwa innych erytropoetyn dopuszczonych do użytku. Na podstawie wyników badań klinicznych nad innymi erytropoetynami dopuszczonymi do użytku, szacuje się, że u około 8% pacjentów leczonych erytropoetyną wystąpią objawy niepożądane. Objawy niepożądane podczas leczenia erytropoetyną obserwuje się głównie u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek lub z chorobą nowotworową i są to najczęściej: zależne od dawki podwyższenie ciśnienia tętniczego krwi oraz bóle głowy. Może wystąpić przełom nadciśnieniowy z objawami typu encefalopatii. Należy zwrócić uwagę na nagłe kłujące bóle głowy o typie migreny, które mogą być sygnałem ostrzegawczym.

U pacjentów otrzymujących leki erytropoetyczne, opisywano zakrzepowe zdarzenia naczyniowe, takie jak niedokrwienie mięśnia sercowego, zawał serca, epizody naczyniomózgowe (krwotok mózgowy i udar mózgu), przemijające napady niedokrwienne, zakrzepica żył głębokich, zakrzepica tętnicza, zatory płucne, tętniaki, zakrzepica naczyń siatkówki i wykrzepianie w sztucznej nerce.

Erytroblastopenia (PRCA) zależna od przeciwciał była opisywana po miesiącach lub latach leczenia epoetyną alfa. U większości tych pacjentów stwierdzono przeciwciała przeciwko erytropoetynom (patrz punkty 4.3 i 4.4).

W tym punkcie częstość występowania działań niepożądanych zdefiniowano następująco: bardzo często (>1/10); często (>1/100 do <10); niezbyt często (>1/1000 do <100); rzadko (>1/10 000 do <1000); bardzo rzadko (<10 000); częstość nieznana (nie można ocenić częstości na podstawie dostępnych danych);

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo rzadko	Małopłytkowość (patrz punkt 4.4)
	Nie znana	Erytroblastopenia zależna od przeciwciał (PRCA)
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Reakcje nadwrażliwości
	Bardzo rzadko	Reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Zawroty głowy (u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek), ból głowy (u pacjentów z nowotworami)
	Często	Zawroty głowy (u pacjentów z nowotworami), ból głowy (u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek), udar mózgu
	Niezbyt często	Krwotok mózgowy
	Nie znana	Zawał mózgu, przemijające napady niedokrwienne, encefalopatia z powodu przełomu nadciśnieniowego
Zaburzenia oka	Nie znana	Zakrzepica naczyń siatkówki
Zaburzenia serca	Nie znana	Niedokrwienie mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe	Często	Zakrzepica żył głębokich (u pacjentów z nowotworami)
	Nie znana	Tętniaki, zakrzepica naczyń tętniczych, zakrzepica żył głębokich (u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek), przełom nadciśnieniowy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej	Często	Zator płucny (u pacjentów z nowotworami)

i śródpiersia	Nie znana	Zator płucny (u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Nieswoiste wysypki skórne
	Bardzo rzadko	Obrzęk naczynioruchowy
	Nie znana	Świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból stawów (u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek)
	Często	Ból stawów (u pacjentów z nowotworami)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Objawy podobne do grypy (u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek), osłabienie (u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek), uczucie zmęczenia (u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek)
	Często	Objawy podobne do grypy (u pacjentów z nowotworami), osłabienie (u pacjentów z nowotworami), uczucie zmęczenia (u pacjentów z nowotworami)
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Często	Zakrzepy powstające w sztucznej nerce

Pacjenci dorośli i pediatryczni poddawani hemodializie, pacjenci dorośli poddawani dializie otrzewnowej i pacjenci dorośli z niewydolnością nerek nie poddawani jeszcze dializoterapii

Najczęstszym działaniem niepożądanym podczas leczenia epoetyną alfa jest zależne od dawki zwiększenie ciśnienia tętniczego lub nasilenie istniejącego nadciśnienia. Zwiększenie ciśnienia tętniczego można kontrolować lekami. Ponadto zaleca się monitorowanie ciśnienia tętniczego, szczególnie na początku leczenia. W pojedynczych przypadkach u pacjentów z prawidłowym lub niskim ciśnieniem tętniczym krwi obserwowano również następujące reakcje: przełom nadciśnieniowy z objawami typu encefalopatii (np. bóle głowy i stan splątania) i uogólnione drgawki toniczno-kloniczne, wymagające natychmiastowej opieki lekarskiej i intensywnej opieki medycznej. Należy zwrócić szczególną uwagę na nagłe kłujące bóle głowy o typie migreny, które mogą być sygnałem ostrzegawczym.

Mogą powstawać zakrzepy w obrębie przetoki tętniczo-żylniej, zwłaszcza u pacjentów z tendencją do hipotonii lub z powikłaniami przetoki tętniczo-żylniej (np. zwężenia, tętniaki, itd.). U tych pacjentów zaleca się wczesną kontrolę przetoki i profilaktykę przeciwzakrzepową, np. przez podawanie kwasu acetylosalicylowego.

Pacjenci dorośli z nowotworem i objawową niedokrwistością leczeni chemioterapią

U pacjentów leczonych epoetyną alfa może wystąpić nadciśnienie tętnicze, więc należy ściśle kontrolować stężenie hemoglobiny i ciśnienie tętnicze krwi.

U pacjentów otrzymujących leki erytropoetyczne obserwowano zwiększoną częstość występowania zakrzepowych zdarzeń naczyniowych (patrz punkt 4.4 i punkt 4.8 - Ogólne).

Pacjenci przygotowujący do zabiegów chirurgicznych

Niezależnie od leczenia erytropoetyną, u pacjentów poddawanych zabiegowi chirurgicznemu mogą wystąpić powikłania zakrzepowe i naczyniowe, szczególnie u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego po wielokrotnych zabiegach upuszczania krwi. Dlatego u takich pacjentów należy przeprowadzić rutynowe przetoczenie uzupełniające ubytek krwi.

U pacjentów z wyjściowym stężeniem hemoglobiny > 13 g/dl nie można wykluczyć, że leczenie produktem Retacrit może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem naczyniowych zdarzeń zakrzepowych w okresie pooperacyjnym.

4.9 Przedawkowanie

Przedział terapeutyczny erytropoetyny jest bardzo szeroki. Przedawkowanie erytropoetyny może wywołać skutki będące przedłużeniem skutków farmakologicznych hormonu. Można dokonać upuszczenia krwi w razie zbyt wysokiego stężenia hemoglobiny. Należy zapewnić dodatkową opiekę wspomagającą w razie konieczności.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w niedokrwistości, erytropoetyna
Kod ATC: B03XA01

Retacrit jest biopodobnym produktem leczniczym. Szczegółowe informacje są dostępne na stronie internetowej European Medicines Agency: <http://www.ema.europa.eu>.

Erytropoetyna jest glikoproteiną, która – jako czynnik stymulujący mitozę oraz hormon odpowiedzialny za różnicowanie się komórek – pobudza tworzenie się erytrocytów z komórek prekursorowych przedziału hemocytoblastu.

Pozorna masa cząsteczkowa erytropoetyny wynosi 32 000 – 40 000 daltonów. Część białkowa cząsteczki odpowiada za ok. 58% całkowitej masy cząsteczkowej i składa się ze 165 aminokwasów. Cztery łańcuchy węglowodanowe łączą się z białkiem przez trzy wiązania N-glikozydowe i jedno wiązanie O-glikozydowe. Epoetyna zeta ma identyczną sekwencję aminokwasów i skład węglowodanowy jak endogenna ludzka erytropoetyna, izolowana z moczu chorych na niedokrwistość. Skuteczność biologiczną erytropoetyny wykazano w wielu modelach zwierzęcych *in vivo* (na szczurach zdrowych i z niedokrwistością oraz na myszach z polycytemią). Po podaniu erytropoetyny zwiększa się liczba erytrocytów, stężenie hemoglobiny i liczba retikulocytów, a także zwiększa się wbudowywanie żelaza ^{59}Fe .

In vitro, po inkubacji z erytropoetyną, wykazano zwiększenie wbudowywania ^3H -tymidyny do erytroidalnych komórek jądrzastych śledziony (w hodowli komórek śledziony mysiej). W badaniach na hodowlach komórek szpiku ludzkiego można było wykazać, że erytropoetyna swoiście pobudza wytwarzanie krwinek czerwonych i nie wywiera wpływu na powstawanie krwinek białych. Nie było możliwe wykazanie, aby erytropoetyna działała cytotoksycznie na komórki szpiku kostnego.

Jak w przypadku innych krwiotwórczych czynników wzrostu, wykazano *in vitro* pobudzające właściwości erytropoetyny wobec komórek śródbłonna.

721 pacjentów chorych na nowotwór, otrzymujących chemioterapię bez platyny objęto trzema badaniami kontrolowanymi placebo, w tym 389 pacjentów ze złośliwymi nowotworami hematologicznymi (221 – szpiczak mnogi, 144 – chłoniak nieziarniczy i 24 inne złośliwe nowotwory hematologiczne) oraz 332 pacjentów z nowotworami litymi (172 – nowotwory piersi, 64 – nowotwory ginekologiczne, 23 – nowotwory płuc, 22 – nowotwory prostaty, 21 – nowotwory żołądkowo-jelitowe i 30 innych odmian nowotworów). Dwa duże badania otwarte objęły 2697 pacjentów chorych na nowotwory i otrzymujących chemioterapię bez platyny, w tym 1895 z nowotworami litymi (683 –

nowotwory piersi, 260 – nowotwory płuc, 174 – nowotwory ginekologiczne, 300 – nowotwory żołądkowo-jelitowe i 478 innych odmian nowotworów) i 802 pacjentów z nowotworami hematologicznymi.

Prospektywne, randomizowane, kontrolowane placebo badanie, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby na 375 pacjentach z niedokrwistością, chorych na różne formy nowotworów (z wyjątkiem nowotworów złośliwych pochodzenia szpikowego) wykazało znaczącą redukcję następstw związanych z niedokrwistością (np. zmęczenie, obniżenie energii oraz ruchliwości), mierzonych za pomocą następujących instrumentów i skal: ogólna skala Funkcjonalnej Oceny Leczenia Nowotworów - Niedokrwistość (ang. FACT-An), podskala FACT-An - Osłabienie oraz Liniowa Skala Analogowa Nowotworów (ang. CLAS). Dwa inne, mniejsze badania randomizowane i kontrolowane placebo nie wykazały znaczącej poprawy parametrów jakości życia, odpowiednio, na skalach EORTC-QLQ-C30 oraz CLAS.

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

Przeżywalność i progresję nowotworu badano w pięciu kontrolowanych badaniach klinicznych obejmujących 2833 pacjentów, z czego cztery badania prowadzono metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolą stosującą placebo, natomiast jedno badanie było badaniem otwartym. Badania obejmowały zarówno pacjentów leczonych chemioterapią (dwa badania) jak i oceniały populację pacjentów, u których nie ma wskazań do stosowania czynników pobudzających erytropoezę: niedokrwistość u pacjentów z nowotworem nieotrzymujących chemioterapii i pacjenci z nowotworem głowy i szyi leczeni radioterapią. Docelowe stężenie hemoglobiny w dwóch badaniach wynosiło > 13 g/dl; w pozostałych trzech badaniach wynosiło 12 - 14 g/dl. W badaniu otwartym nie wykazano różnicy pod względem całkowitej przeżywalności pacjentów leczonych rekombinowaną erytropoetyną ludzką w porównaniu do grupy kontrolnej. W czterech badaniach kontrolowanych placebo, współczynnik ryzyka dla całkowitego przeżycia mieścił się w zakresie od 1,25 do 2,47 na korzyść grup kontrolnych. Badania te wykazały stały, niewyjaśniony, statystycznie istotny wzrost śmiertelności u pacjentów z niedokrwistością związaną z różnymi częstymi nowotworami, którzy byli leczeni rekombinowaną erytropoetyną ludzką, w porównaniu do grupy kontrolnej. Wyniki dotyczące całkowitego przeżycia w tych badaniach nie mogły zostać w zadowalający sposób wyjaśnione różnicami w częstości zakrzepicy i związanych z nią powikłań pomiędzy chorymi otrzymującymi rekombinowaną erytropoetyną ludzką a grupą kontrolną.

Dokonano również systematycznego przeglądu obejmującego ponad 9000 pacjentów z nowotworem, uczestniczących w 57 badaniach klinicznych. Metaanaliza danych dotyczących łącznego przeżycia wykazała wartość punktu estymacji ryzyka względnego równą 1,08 na korzyść grupy kontrolnej (95% CI: 0,99, 1,18; 42 badania i 8167 pacjentów). U pacjentów leczonych rekombinowaną erytropoetyną ludzką stwierdzono zwiększone ryzyko względnego występowania zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (RR 1,67, 95% CI: 1,35, 2,06, 35 badań i 6769 pacjentów). Zwiększone ryzyko występowania zdarzeń zakrzepowo-zatorowych obserwowano u pacjentów z nowotworem leczonych rekombinowaną erytropoetyną ludzką, przy czym nie można wykluczyć niekorzystnego wpływu na całkowite przeżycie. Zakres, w jakim wyniki te mogą dotyczyć podawania rekombinowanej erytropoetyny ludzkiej pacjentom z nowotworem leczonym chemioterapią, w celu uzyskania stężeń hemoglobiny poniżej 13 g/dl, pozostaje niejasny, ponieważ oceniane dane obejmowały tylko kilku pacjentów z taką charakterystyką kliniczną.

Przeprowadzono również analizę u ponad 13 900 pacjentów z rakiem (leczonych chemioterapią, radioterapią, chemioradioterapią lub nie leczonych), którzy uczestniczyli w 53 kontrolowanych badaniach klinicznych różnych epoetyn. Metaanaliza danych dotyczących całkowitego czasu przeżycia wykazała estymację punktową współczynnika ryzyka 1,06 na korzyść kontroli (95% CI: 1,00, 1,25; 53 badania i 13 933 pacjentów), podczas gdy u pacjentów z rakiem leczonych chemioterapią współczynnik ryzyka całkowitego przeżycia wynosił 1,04 (95% CI: 0,97, 1,11; 38 badań i 10 441 pacjentów). U pacjentów z rakiem leczonych rekombinowaną ludzką erytropoetyną, metaanaliza wykazała również spójnie znaczące zwiększenie względnego ryzyka zdarzeń zakrzepowo-

zatorowych (patrz punkt 4.4).

W randomizowanym badaniu klinicznym, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną stosującą placebo, u 4038 pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek i cukrzycą typu 2., nie poddawanych dializie, oraz ze stężeniem hemoglobiny ≤ 11 g/dL, podawano darbopoetynę alfa w celu osiągnięcia docelowego stężenia hemoglobiny 13 g/dL lub placebo (patrz punkt 4.4). W tym badaniu nie osiągnięto żadnego pierwszorzędowego celu, jakim było wykazanie zmniejszenia ryzyka zgonów z wszystkich przyczyn, chorobowości sercowo-naczyniowej lub schyłkowej choroby nerek (ESRD, ang. *End Stage Renal Disease*). Analiza pojedynczych składowych złożonych punktów końcowych wykazała następujące wartości współczynnika ryzyka (HR, ang. *Hazard Ratio*) (95% CI): zgon 1,05 (od 0,92 do 1,21), udar mózgu 1,92 (od 1,38 do 2,68), zastoinowa niewydolność serca (CHF, ang. *Congestive Heart Failure*) 0,89 (od 0,74 do 1,08), zawał serca (MI, ang. *Myocardial Infarction*) 0,96 (od 0,75 do 1,23), hospitalizacja z powodu niedokrwienia mięśnia serca 0,84 (od 0,55 do 1,27), schyłkowa choroba nerek (ESRD) 1,02 (od 0,87 do 1,18).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Podawanie dożylnie

Pomiar erytropoetyny po wielokrotnym podaniu dożylnym wykazał okres półtrwania równy w przybliżeniu 4 godziny u zwykłych ochotników, oraz nieco przedłużony okres półtrwania u pacjentów z niewydolnością nerek, równy około 5 godzin. U dzieci obserwowano okres półtrwania równy około 6 godzin.

Podawanie podskórne

Po wstrzyknięciu podskórnym, stężenia erytropoetyny w surowicy są znacznie niższe, niż stężenia osiągane po wstrzyknięciu dożylnym. Stężenia te powoli rosną i osiągają wartość szczytową między 12 i 18 godziną po podaniu dawki. Wartość szczytowa zawsze jest znacznie niższa od wartości szczytowej osiąganej przez podawanie dożylnie (ok. 1/20 tej wartości).

Nie występuje nagromadzenie. Stężenia pozostają takie same, bez względu na to, czy pomiar został wykonany 24 godziny po pierwszym wstrzyknięciu, czy 24 godziny po ostatnim wstrzyknięciu.

Trudno ocenić okres półtrwania dla podawania podskórnego. Szacuje się go na 24 godziny.

Biodostępność erytropoetyny podawanej podskórnie jest znacznie niższa i wynosi w przybliżeniu 20% w porównaniu do podania dożylnego.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W niektórych przedklinicznych badaniach toksykologicznych na psach i szczurach, ale nie na małpach, leczenie erytropoetyną wiązało się z podklinicznym zwłóknieniem szpiku kostnego (zwłóknienie szpiku kostnego jest znanym powikłaniem przewlekłej niewydolności nerek u ludzi i może być związane z wtórną nadczynnością przytarczyc lub z nieznanymi czynnikami). Częstość występowania zwłóknienia szpiku kostnego nie zwiększyła się w badaniu pacjentów poddawanych hemodializie, których leczono erytropoetyną przez 3 lata, w porównaniu z grupą kontrolną pacjentów poddawanych dializie, którzy nie byli leczeni erytropoetyną).

Badania na zwierzętach wykazały, że erytropoetyna zmniejsza masę płodu, opóźnia kostnienie i zwiększa śmiertelność płodów, gdy podawana jest w dawkach tygodniowych, przekraczających w przybliżeniu 20-krotnie zalecaną dla ludzi dawkę tygodniową. Zmiany te interpretowane są jako wtórne wobec zmniejszonego przyrostu masy ciała matki.

Erytropoetyna nie powodowała żadnych zmian w badaniach mutagenności kultur komórek bakteryjnych i komórek ssaków, ani w teście mikrojądrowym przeprowadzanym *in vivo* na myszach. Nie przeprowadzono długotrwałych badań działania rakotwórczego. Istnieją w literaturze sprzeczne doniesienia, dotyczące możliwości działania erytropoetyny jako istotnego czynnika proliferacji nowotworów. Doniesienia te opierają się na wynikach badanych *in vitro* próbek nowotworów ludzkich, ale ich znaczenie kliniczne jest niepewne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Disodu fosforan dwuwodny
Sodu diwodorofosforan dwuwodny
Sodu chlorek
Wapnia chlorek dwuwodny
Polisorbat 20
Glicyna
Leucyna
Izoleucyna
Treonina
Kwas glutaminowy
Feniloalanina
Woda do wstrzykiwań
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)
Kwas solny (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności, produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać ampułkostrzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

W celu ambulatoryjnego podawania leku pacjent może wyjąć produkt z lodówki i przechowywać go w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez jeden okres nie dłuższy niż 3 dni.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułkostrzykawka ze szkła typu I z zamocowaną na stałe stalową igłą i powlekaną teflonem końcówką tłoka.

Każda ampułkostrzykawka zawiera 0,6 ml roztworu do wstrzykiwań.

Każde opakowanie zawiera 1 lub 6 ampułkostrzykawkę.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Instrukcje stosowania Retacrit:

1. Po wyjęciu z opakowania konturowego (blistra) jednej ampułkostrzykawki, należy sprawdzić czy roztwór jest przezroczysty, bezbarwny i bez widocznych cząstek.
2. Zdjąć kapturek ochronny z igły strzykawki i usunąć powietrze ze strzykawki i z igły przez ustawienie strzykawki w pozycji pionowej i delikatne naciśnięcie tłoka w górę.
3. Strzykawka jest teraz gotowa do użycia.

Nie wolno używać Retacrit, jeśli:

- blister nie jest szczelny lub został w jakikolwiek sposób uszkodzony
- roztwór nie jest bezbarwny lub zawiera widoczne cząstki
- roztwór wyciekł z ampułkostrzykawki lub wewnątrz blistra widoczne są skropliny
- istnieje możliwość, że był przez pomyłkę zamrożony

Produkt przeznaczony jest wyłącznie do jednorazowego użycia.

Nie wstrząsać.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Hospira UK Limited
Queensway
Royal Leamington Spa
Warwickshire
CV31 3RW
Wielka Brytania

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

EU/1/07/431/011
EU/1/07/431/012

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

18/12/2007

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Retacrit 8000 j.m./0,8 ml – roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ampułkostrzykawka z 0,8 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 8000 jednostek międzynarodowych (j.m.) epoetyny zeta* (rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny). Roztwór zawiera 10000 j.m. epoetyny zeta na ml.

* Wytwarzana metodą rekombinacji DNA w liniach komórkowych CHO (*Chinese Hamster Ovary*).

Substancja pomocnicza:

Każda ampułkostrzykawka zawiera 0,40 mg fenyloalaniny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce.

Przezroczysty, bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie objawowej niedokrwistości związanej z przewlekłą niewydolnością nerek u pacjentów dorosłych i dzieci:
 - Leczenie niedokrwistości związanej z przewlekłą niewydolnością nerek (niedokrwistość w chorobach nerek) u pacjentów dorosłych i dzieci, poddawanych hemodializie, oraz u pacjentów dorosłych poddawanych dializie otrzewnowej (patrz punkt 4.4).
 - Leczenie ciężkiej niedokrwistości pochodzenia nerkowego z towarzyszącymi objawami klinicznymi u pacjentów dorosłych z niewydolnością nerek, nie poddawanych jeszcze dializie (patrz punkt 4.4).
- Leczenie niedokrwistości i zmniejszenie wymogów transfuzyjnych u otrzymujących chemioterapię pacjentów dorosłych z nowotworami litymi, złośliwym chłoniakiem lub szpiczakiem mnogim, narażonych na transfuzję według oceny ogólnego stanu pacjenta (np. stan układu sercowo-naczyniowego, niedokrwistość przed rozpoczęciem chemioterapii).
- Retacrit można wykorzystać do zwiększenia liczby autologicznych krwinek czerwonych u pacjentów przygotowywanych do zabiegu chirurgicznego z zastosowaniem autotransfuzji. W tym wskazaniu należy koniecznie rozważyć stosunek korzyści do ryzyka powikłań zakrzepowozatorowych. Leczenie wskazane jedynie u pacjentów z umiarkowaną niedokrwistością (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).
- Retacrit można stosować w celu zmniejszenia narażenia na przetoczenia krwi allogenicznej u dorosłych pacjentów bez niedoboru żelaza przed dużymi operacjami ortopedycznymi w trybie planowym, z wysokim ryzykiem powikłań po przetoczeniu krwi. Zastosowanie leku należy ograniczyć do chorych z umiarkowaną niedokrwistością (np. Hb 10-13 g/dl lub 6,2-8,1 mmol/l), w przypadku możliwości dokonania przetoczenia krwi autologicznej oraz przy przewidywanej umiarkowanej utracie krwi (od 900 do 1800 ml).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie za pomocą Retacrit musi być nadzorowane przez lekarzy posiadających doświadczenie w leczeniu pacjentów z wyżej podanymi wskazaniami.

Sposób podawania

- Leczenie objawowej niedokrwistości związanej z przewlekłą niewydolnością nerek u pacjentów dorosłych i dzieci:

Retacrit należy podawać podskórnie lub dożylnie.

Docelowe stężenie hemoglobiny mieści się w przedziale od 10 do 12 g/dl (6,2 - 7,5 mmol/l), z wyjątkiem dzieci, dla których stężenie hemoglobiny powinno się mieścić w przedziale od 9,5 do 11 g/dl (5,9-6,8 mmol/l). Nie należy przekraczać górnej granicy docelowego stężenia hemoglobiny.

Objawy i następstwa niedokrwistości mogą różnić się w zależności od wieku, płci i ogólnego nasilenia choroby; wymagane jest przeprowadzenie przez lekarza oceny przebiegu choroby i stanu klinicznego danego pacjenta. Retacrit należy podawać drogą podskórną lub dożylną do zwiększenia stężenia hemoglobiny nie przekraczając 12 g/dl (7,5 mmol/l). Ze względu na zmienność między poszczególnymi pacjentami, sporadycznie u poszczególnych pacjentów można obserwować uzyskanie stężenia powyżej lub poniżej docelowego stężenia hemoglobiny. Zmienność stężenia hemoglobiny należy korygować poprzez dostosowanie dawki, z uwzględnieniem docelowego zakresu stężeń od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Należy unikać utrzymywania stężenia hemoglobiny na poziomie ponad 12 g/dl (7,5 mmol/l); wskazówki dotyczące właściwej modyfikacji dawki przy wstąpieniu stężeń hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l) podano poniżej. Należy unikać zwiększania stężenia hemoglobiny o ponad 2 g/dl (1,25 mmol/l) w okresie czterech tygodni. Jeśli do tego dojdzie, należy odpowiednio zmodyfikować dawkę, zgodnie z podanymi zaleceniami.

Należy ściśle monitorować pacjentów, aby zapewnić, że do kontroli objawów niedokrwistości stosowana jest najmniejsza zatwierdzona dawka Retacrit.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek i klinicznie oczywistym niedokrwieniem mięśnia sercowego lub zastoinową niewydolnością serca, podtrzymywane stężenie hemoglobiny nie powinno przekroczyć górnej granicy docelowego stężenia hemoglobiny.

Pacjenci dorośli poddawani hemodializie

Retacrit należy podawać podskórnie lub dożylnie.

Leczenie składa się z dwóch faz:

1. Faza korygowania: 50 j.m./kg mc. 3 razy w tygodniu. Gdy konieczne jest dostosowanie dawki, należy ją dostosowywać w interwałach długości co najmniej czterech tygodni. W każdym kroku zwiększenie lub zmniejszenie dawki powinno wynosić 25 j.m./kg mc. 3 razy w tygodniu.
2. Faza podtrzymywania: Dostosowanie dawkowania w celu utrzymania stężenia hemoglobiny na żądanym stężeniu: hemoglobina (Hb) między 10 i 12 g/dl [6,2-7,5 mmol/l]. Zalecana całkowita dawka tygodniowa: między 75 a 300 j.m./kg mc..

Dostępne dane kliniczne wskazują, że pacjenci z bardzo niskim początkowym stężeniem hemoglobiny (<6 g/dl lub < 3,75 mmol/l) mogą wymagać wyższych dawek podtrzymujących, niż pacjenci, u których początkowa niedokrwistość nie była tak ciężka (hemoglobina > 8 g/dl lub > 5 mmol/l).

Dzieci poddawane hemodializie

Leczenie składa się z dwóch faz:

1. Faza korygowania: 50 j.m./kg mc 3 razy w tygodniu, podawane drogą dożylną. Gdy konieczne jest dostosowanie dawki, należy ją dostosowywać w krokach po 25 j.m./kg

mc, 3 razy w tygodniu, w interwałach długości co najmniej czterech tygodni, do osiągnięcia pożądanej wartości docelowej.

2. Faza podtrzymywania: Dostosowanie dawkowania w celu utrzymania stężenia hemoglobiny na żądanym stężeniu: hemoglobina (Hb) między 9,5 i 11 g/dl [5,9-6,8 mmol/l].

Zwykle dzieci i osoby dorastające o masie ciała poniżej 30 kg wymagają większych dawek podtrzymujących, niż dzieci o masie ciała powyżej 30 kg i dorośli. Poniższe dawki podtrzymujące były stosowane w trakcie badań klinicznych po 6 miesiącach leczenia.

	Dawka (j.m./kg podawana 3 razy w tygodniu)	
Masa ciała (kg)	Mediana	Zwykła dawka podtrzymująca:
< 10	100	75-150
10-30	75	60-150
> 30	33	30-100

Dostępne dane kliniczne wskazują, że pacjenci z bardzo niskim początkowym stężeniem hemoglobiny (<6,8 g/dl lub < 4,25 mmol/l) mogą wymagać wyższych dawek podtrzymujących, niż pacjenci, u których początkowe stężenie hemoglobiny było wyższe od 6,8 g/dl lub 4,25 mmol/l.

Dorośli pacjenci poddawani dializie otrzewnowej

Retacrit należy podawać podskórnie lub dożylnie.

Leczenie składa się z dwóch faz:

1. Faza korygowania: Dawka początkowa: 50 j.m./kg mc. 2 razy w tygodniu.
2. Faza podtrzymywania: Dostosowanie dawkowania w celu utrzymania stężenia hemoglobiny na żądanym stężeniu: hemoglobina (Hb) między 10 i 12 g/dl [6,2-7,5 mmol/l]. Dawka podtrzymująca między 25 i 50 j.m./kg mc, podawana 2 razy w tygodniu w 2 równych dawkach.

- *Pacjenci dorośli z niewydolnością nerek jeszcze nie leczeni dializą*

Retacrit należy podawać podskórnie lub dożylnie.

Leczenie składa się z dwóch faz:

1. Faza korygowania: Dawka początkowa 50 j.m./kg mc. podawana 3 razy w tygodniu, po której w razie konieczności następuje zwiększenie dawki w krokach po 25 j.m./kg mc. (3 razy w tygodniu), aż do osiągnięcia pożądanej wartości docelowej (zwiększenie należy przeprowadzić w interwałach długości co najmniej czterech tygodni).
2. Faza podtrzymywania: Dostosowanie dawkowania w celu utrzymania stężenia hemoglobiny na żądanym stężeniu: hemoglobina (Hb) między 10 i 12 g/dl [6,2-7,5 mmol/l]. Dawka podtrzymująca między 17 i 33 j.m./kg mc. podawana 3 razy w tygodniu.

Nie wolno podawać dawki większej niż 200 j.m./kg mc., 3 razy na tydzień.

- *Leczenie pacjentów z niedokrwistością w przebiegu chemioterapii*

U pacjentów z niedokrwistością (tj. stężenie hemoglobiny ≤ 10 g/dl (6.2 mmol/l) Retacrit należy podawać drogą podskórną. Objawy i następstwa niedokrwistości mogą różnić się w zależności od wieku, płci i ogólnego nasilenia choroby; wymagane jest przeprowadzenie przez lekarza oceny przebiegu choroby i stanu klinicznego danego pacjenta.

Ze względu na zmienność między poszczególnymi pacjentami, sporadycznie u poszczególnych pacjentów można obserwować uzyskanie stężenia powyżej lub poniżej docelowego stężenia hemoglobiny. Zmienność stężenia hemoglobiny należy korygować poprzez dostosowanie dawki, z uwzględnieniem docelowego zakresu stężeń od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać utrzymywania stężenia hemoglobiny na poziomie ponad 12 g/dl (7,5 mmol/l); wskazówki dotyczące właściwej modyfikacji dawki przy wstąpieniu stężeń hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l) podano poniżej. Należy unikać zwiększania stężenia hemoglobiny o ponad 2 g/dl (1,25 mmol/l) w okresie czterech tygodni. Jeśli do tego dojdzie, należy odpowiednio zmodyfikować dawkę, zgodnie z podanymi zaleceniami.

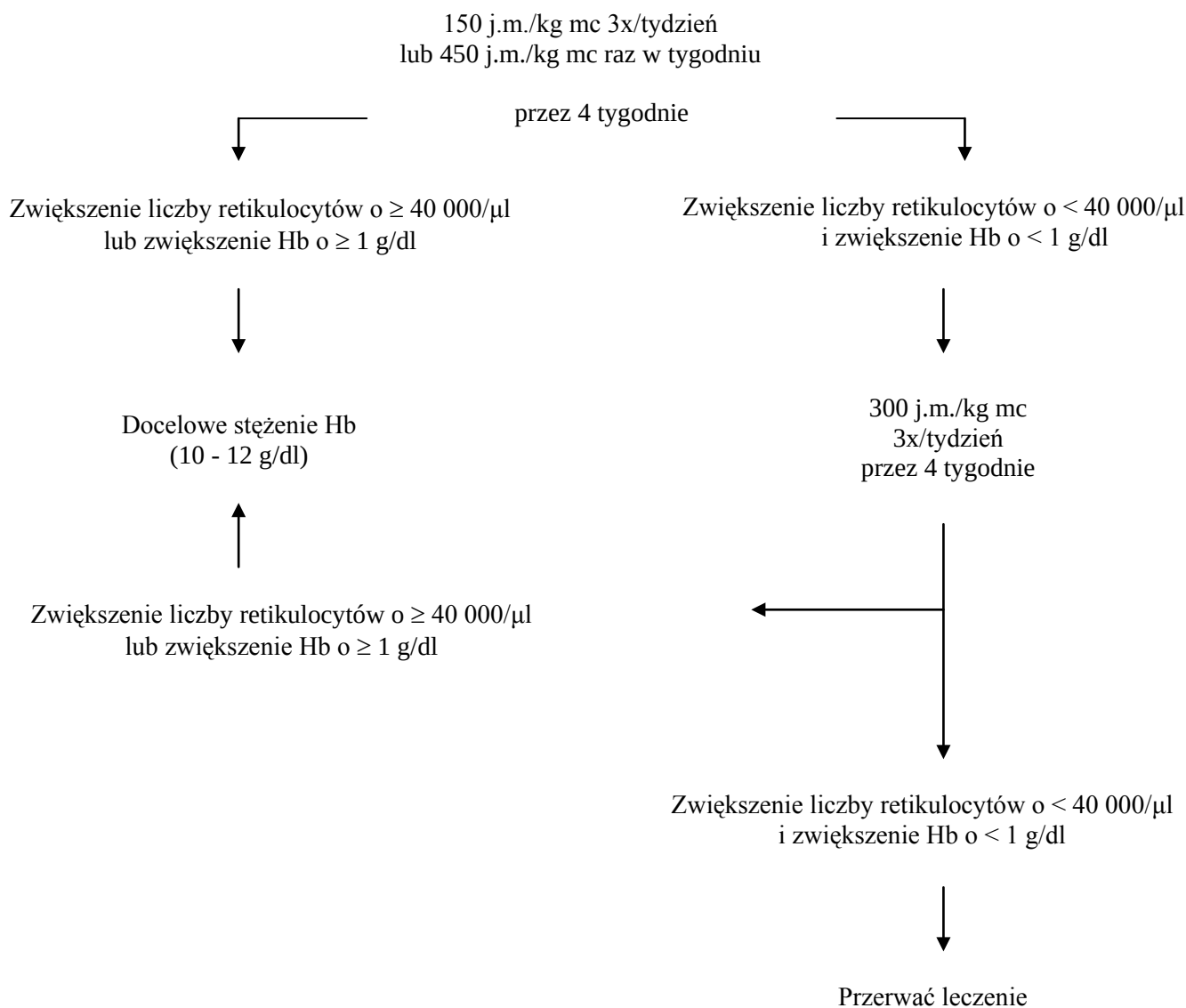
Należy ściśle monitorować pacjentów, aby zapewnić, że do kontroli objawów niedokrwistości stosowana jest najmniejsza zatwierdzona dawka Retacrit.

Leczenie Retacrit należy kontynuować przez miesiąc po zakończeniu chemioterapii.

Dawka początkowa wynosi 150 j.m./kg mc. ciała, podawana podskórnie 3 razy w tygodniu. Alternatywnie, Retacrit można podawać podskórnie raz w tygodniu w dawce początkowej 450 j.m./kg.

Jeśli po 4 tygodniach leczenia stężenie hemoglobiny wzrosło o co najmniej 1 g/dl (0,62 mmol/l) lub zwiększa się liczba retikulocytów o $\geq 40\,000$ komórek/ μ l ponad wartość wyjściową, dawka powinna pozostać na stężenie 150 j.m./kg podawanych 3 razy w tygodniu, lub na stężenie 450 j.m./kg raz w tygodniu. Jeśli zwiększenie stężenia hemoglobiny jest mniejsze niż 1 g/dl ($< 0,62$ mmol/l) a liczba retikulocytów wzrosła o mniej niż 40 000 komórek/ μ l ponad wartość wyjściową, należy zwiększyć dawkę do 300 j.m./kg mc. podawanych 3 razy w tygodniu. Jeśli po kolejnych 4 tygodniach podawania 300 j.m./kg mc. 3 razy w tygodniu stężenie hemoglobiny wzrosło o 1 g/dl (0,62 mmol/l) albo więcej, lub liczba retikulocytów powyżej wzrosła o 40 000 komórek/ μ l lub więcej, dawka powinna pozostać na stężenie 300 j.m./kg podawanych 3 razy w tygodniu. Jeśli jednak stężenie hemoglobiny zwiększy się o mniej niż 1 g/dl ($< 0,62$ mmol/l), zaś liczba retikulocytów wzrosła o mniej niż 40 000 komórek/ μ l ponad wartość wyjściową, uzyskanie odpowiedzi jest mało prawdopodobne i należy przerwać podawanie leku.

Zalecany sposób dawkowania przedstawia poniższy schemat:



Po osiągnięciu celu terapeutycznego u danego pacjenta należy zmniejszyć dawkę o 25% do 50%, aby utrzymać stężenie hemoglobiny na tym poziomie. Należy rozważyć odpowiednie dostosowanie wielkości dawki.

Dostosowanie dawki

Przy szybkości zwiększania stężenia hemoglobiny większej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) w ciągu miesiąca, należy zmniejszyć dawkę Retacrit o ok. 25 do 50%. Jeśli stężenie hemoglobiny przewyższa 12 g/dl (7,5 mmol/l), leczenie należy przerwać, póki stężenie nie spadnie do 12 g/dl (7,5 mmol/l) lub niżej, a następnie podjąć ponownie leczenie podając dawkę Retacrit o 25% niższą od poprzedniej dawki.

– Leczenie pacjentów dorosłych zakwalifikowanych do zabiegu chirurgicznego z zastosowaniem autotransfuzji

Retacrit należy podawać drogą dożylną.

W przypadku pobierania krwi, Retacrit należy podać po zakończeniu procedury pobierania krwi.

Pacjenci z łagodną niedokrwistością (wartość hematokrytu 33-39%), wymagającą wcześniejszego podania 4 lub więcej jednostek krwi, powinni być leczeni Retacrit w dawce 600 j.m./kg masy ciała, podawanej 2 razy w tygodniu przez 3 tygodnie przed zabiegiem chirurgicznym.

Wszyscy pacjenci otrzymujący Retacrit powinni otrzymywać odpowiednie uzupełnienie żelaza (np.

doustne podawania dawki 200 mg żelaza pierwiastkowego na dobę) przez cały czas leczenia. Uzupełnienie żelaza należy rozpocząć możliwie szybko, nawet kilka tygodni przed rozpoczęciem procedury pobierania autologicznych krwinek, aby osiągnąć duży zapas żelaza przed rozpoczęciem podawania Retacrit.

Leczenie pacjentów dorosłych zakwalifikowanych do dużych operacji ortopedycznych w trybie planowym

Retacrit należy podawać drogą podskórną.

Dawkę 600 j.m./kg mc. należy podawać raz na tydzień przez trzy tygodnie (dni 21, 14 i 7) przed operacją i w dniu operacji (dzień 0). Jeśli trzeba skrócić czas przygotowania do operacji do poniżej trzech tygodni, należy podawać dawkę 300 j.m./kg mc. raz na dobę przez 10 kolejnych dni przed operacją, w dniu operacji i przez cztery dni po operacji. Jeśli w badaniach hematologicznych w okresie przedoperacyjnym stężenie hemoglobiny osiągnie wartość 15 g/dl lub większą, podawanie produktu Retacrit należy przerwać i nie podawać kolejnych dawek.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Retacrit należy wyrównać niedobór żelaza. Dodatkowo, w trakcie leczenia produktem Retacrit wszyscy pacjenci powinni otrzymywać właściwą suplementację żelaza (np. doustnie 200 mg żelaza Fe²⁺ na dobę). Jeśli to możliwe, w celu uzyskania odpowiednich zapasów żelaza uzupełnianie żelaza należy rozpocząć przed leczeniem produktem Retacrit.

Sposób podawania

Instrukcja postępowania z produktem leczniczym przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Podawanie dożylnie

Dawkę należy podawać przez co najmniej 1-5 minut, w zależności od wielkości całej dawki. U pacjentów poddawanych hemodializie, można podać dużą jednorazową dawkę w trakcie sesji dializy poprzez odpowiedni wlot dożylny w linii dializowania. Alternatywnie, wstrzyknięcia można dokonać na zakończenie sesji dializy poprzez przetokę w drenach dochodzących do igły, po czym należy podać 10 ml roztworu chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%), aby przepłukać dreny i zapewnić wprowadzenie produktu do systemu krążenia.

Wolniejsze wstrzykiwanie zaleca się u pacjentów, którzy reagują na leczenie pojawieniem się objawów grypopodobnych.

Leku Retacrit nie należy podawać w infuzji dożylniej.

Leku Retacrit nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi (patrz punkt 6.2).

Podawanie podskórne

Ogólnie rzecz biorąc, nie należy przekraczać maksymalnej objętości 1 ml na jedno wstrzyknięcie. W przypadku większych objętości, należy dokonać wstrzyknięcia w więcej niż jednym miejscu.

Zastrzyki aplikuje się w kończyny oraz przednią ścianę jamy brzusznej.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Pacjentom, u których leczenie dowolną erytropoetyną prowadzi do wybiórczej aplazji czerwonych krwinek (PRCA – *Pure Red Cell Aplasia*), nie wolno podawać Retacrit ani żadnej innej erytropoetyny (patrz punkt 4.4).
- Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze.
- Podawanie preparatu 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 stwierdzoną

- w wywiadzie.
- We wskazaniu do dużych operacji ortopedycznych produkt jest przeciwwskazany u pacjentów z zaawansowaną chorobą tętnic wieńcowych, obwodowych, szyjnych lub mózgowych, w tym u chorych ze świeżym zawałem serca lub epizodem mózgowo-naczyniowym.
 - Pacjenci, którzy z jakiegokolwiek powodu nie mogą otrzymywać odpowiedniej profilaktyki przeciwzakrzepowej.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Informacje ogólne

Podobnie jak u wszystkich pacjentów otrzymujących erytropoetynę, może pojawić się wzrost ciśnienia krwi w trakcie leczenia za pomocą Retacrit. U wszystkich pacjentów nigdy nie leczonych epoetyną jak też u pacjentów poddanych leczeniu wstępnemu należy ściśle monitorować i odpowiednio kontrolować ciśnienie krwi przed rozpoczęciem, w chwili rozpoczęcia oraz w trakcie leczenia za pomocą Retacrit. Może zajść konieczność wprowadzenia dodatkowego leczenia przeciw nadciśnieniu lub zwiększenia już prowadzonego leczenia przeciw nadciśnieniu. Jeśli ciśnienie krwi nie poddaje się kontroli, należy przerwać podawanie Retacrit.

Retacrit należy również stosować ostrożnie u pacjentów z padaczką oraz przewlekłą niewydolnością wątroby.

Podczas leczenia erytropoetyną 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.

Wszelkie inne przyczyny niedokrwistości (niedobór żelaza, hemoliza, utrata krwi, niedobory witaminy B₁₂ lub soli kwasu foliowego) powinny zostać wzięte pod uwagę i poddane leczeniu przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia za pomocą Retacrit. W większości przypadków, jednocześnie ze zwiększeniem wartości hematokrytu występuje zmniejszenie stężenia ferrytyny w surowicy. Aby zapewnić optymalną reakcję na erytropoetynę, należy zapewnić odpowiednie zapasy żelaza:

- uzupełnienie żelaza, np. zaleca się podawanie doustne 200-300 mg/dobę (100-200 mg/dobę u dzieci) u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, u których stężenie ferrytyny w surowicy wynosi poniżej 100 ng/ml
- zaleca się doustne podawanie 200-300 mg żelaza /dobę u wszystkich pacjentów chorych na nowotwory, u których wysycenie transferyny wynosi poniżej 20%.

Wszystkie te dodatkowe czynniki związane z niedokrwistością należy dokładnie rozważyć przy podejmowaniu decyzji o zwiększeniu dawki erytropoetyny u pacjentów chorych na nowotwory.

Jeśli wystąpi paradoksalne zmniejszenie stężenia hemoglobiny i ciężka niedokrwistość połączona ze zmniejszeniem liczby retikulocytów, należy przerwać leczenie epoetyną i wykonać badanie na obecność przeciwciał przeciw erytropoetynie. Zgłaszano przypadki występowania takich przeciwciał u pacjentów z zapaleniem wątroby typu C, leczonych jednocześnie interferonem i rybawiryną oraz epoetynami. Nie jest zatwierdzone wskazanie do stosowania epoetyn w przypadku niedokrwistości występującej w przebiegu zapalenia wątroby typu C.

W celu poprawy kontroli stosowania czynników stymulujących erytropoezę (ESA, ang. *Erythropoiesis Stimulating Agents*), w dokumentacji pacjenta należy wyraźnie odnotować nazwę przepisanego czynnika stymulującego erytropoezę (ESA).

Podczas przygotowania do zabiegów chirurgicznych zawsze trzeba przestrzegać dobrych praktyk zarządzania zasobami krwi.

Ten produkt leczniczy zawiera fenyloalaninę, która może być szkodliwa dla osób chorych na fenylketonurię.

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, tzn. zasadniczo jest "wolny od sodu".

Pacjenci zakwalifikowani do dużych operacji ortopedycznych w trybie planowym

U pacjentów zakwalifikowanych do dużych operacji ortopedycznych w trybie planowym, przed rozpoczęciem leczenia produktem Retacrit należy ustalić przyczynę niedokrwistości i jeśli to możliwe wdrożyć odpowiednie leczenie.

W tej populacji może występować ryzyko incydentów zakrzepowych i należy starannie rozważyć tę możliwość wobec korzyści wynikających z leczenia.

Pacjenci powinni otrzymywać odpowiednią profilaktykę przeciwzakrzepową, ponieważ u chorych poddawanych zabiegom operacyjnym mogą wystąpić zaburzenia zakrzepowe i naczyniowe, zwłaszcza u osób z istniejącymi chorobami sercowo-naczyniowymi. Ponadto należy podjąć szczególne środki ostrożności u pacjentów ze skłonnością do rozwoju zakrzepicy żył głębokich. Również u pacjentów z wyjściowym stężeniem hemoglobiny > 13 g/dl nie można wykluczyć, że leczenie produktem Retacrit może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem zaburzeń zakrzepowych w okresie pooperacyjnym. Z tego względu leku nie należy stosować u pacjentów z wyjściowym stężeniem hemoglobiny > 13 g/dl.

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek

Stężenie hemoglobiny

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek podtrzymywane stężenie hemoglobiny nie powinno przekroczyć górnej granicy docelowego stężenia hemoglobiny, zgodnie z zaleceniami w punkcie 4.2. W badaniach klinicznych obserwowano zwiększone ryzyko zgonu, poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych lub zdarzeń naczyniowo-mózgowych, w tym udaru mózgu, przy podawaniu ESA do uzyskania docelowego stężenia hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrolowane badania kliniczne nie wykazały istotnych korzyści związanych z podawaniem epoetyn przy stężeniu hemoglobiny przekraczającym stężenie wymagane do opanowania objawów niedokrwistości i uniknięcia przetoczenia krwi.

Należy regularnie oznaczać stężenie hemoglobiny aż do chwili jego ustabilizowania, a później pomiary należy wykonywać okresowo. Aby zminimalizować ryzyko zwiększenia nadciśnienia lub pogorszenia nadciśnienia, szybkość zwiększania stężenia hemoglobiny powinna wynosić w przybliżeniu 1 g/dl (0,62 mmol/l) na miesiąc i nie powinna przekraczać 2 g/dl (1,25 mmol/l) na miesiąc.

Pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek leczonych produktem Retacrit podawanym drogą podskórną należy regularnie obserwować, czy nie wystąpi zmniejszenie skuteczności, zdefiniowane jako brak lub zmniejszenie reakcji na leczenie u pacjentów, którzy uprzednio reagowali na takie leczenie. Taki stan charakteryzuje się utrzymującym się zmniejszeniem stężenia hemoglobiny, zamiast jej zwiększenia, co powinno występować podczas podawania produktu Retacrit.

Wobec braku reakcji na leczenie erytropoetyną należy zidentyfikować czynniki sprawcze. Obejmują one: niedobór żelaza, soli kwasu foliowego lub witaminy B₁₂; zatrucie glinem; współistniejące infekcje; stany zapalne lub urazowe; utajoną utratę krwi; hemolizę oraz zwłóknienie szpiku kostnego z dowolnych przyczyn.

Bardzo rzadko opisywano przypadki wybiórczej aplazji czerwonych krwinek (PRCA) wywołanej obecnością przeciwciał u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, którym podawano erytropoetynę drogą podskórną. U pacjentów, u których występuje gwałtowny spadek skuteczności, definiowany przez obniżenie stężenia hemoglobiny (1-2 g/dl w ciągu miesiąca) oraz zwiększone zapotrzebowanie na transfuzje, należy zmierzyć liczbę retikulocytów i zbadać typowe przyczyny braku reakcji (np. niedobory żelaza, soli kwasu foliowego lub witaminy B₁₂, zatrucie glinem, infekcja lub stan zapalny, utrata krwi i hemoliza). Jeśli przyczyna nie zostanie ustalona, należy rozważyć badanie szpiku, konieczne w diagnozowaniu PRCA.

Jeśli zdiagnozowana zostanie PRCA, należy natychmiast przerwać leczenie za pomocą Retacrit i rozważyć przeprowadzenie badań na obecność przeciwciał skierowanych przeciwko erytropoetynom. U tych pacjentów nie należy zamieniać leku na inny, ponieważ przeciwciała skierowane przeciwko erytropoetynom reagują krzyżowo z innymi erytropoetynami. Należy wykluczyć inne przyczyny PRCA i wszcząć odpowiednie leczenie.

Zaleca się regularną kontrolę liczby retikulocytów w celu wykrycia możliwego pojawienia się braku skuteczności u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerkową.

W pojedynczych przypadkach zaobserwowano hiperkaliemię. U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerkową korekcia niedokrwistości może prowadzić do zwiększenia apetytu oraz zwiększonego przyjmowania potasu i białek. Może zająć konieczność okresowego dostosowania zaleceń dot. dializy, w celu zachowania stężenia mocznika, kreatyniny i potasu w żądanym przedziale. U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek należy kontrolować stężenie elektrolitów w osoczu. Jeśli podczas leczenia wykryte zostanie wysokie (lub rosnące) stężenie potasu w osoczu, należy rozważyć przerwanie podawania erytropoetyny do czasu uzyskania normalizacji stężenia (skorygowania hiperkaliemii).

W związku ze zwiększeniem wartości hematokrytu w trakcie leczenia erytropoetyną, często niezbędne jest zwiększenie dawki heparyny podczas hemodializy. Nieodpowiednia dawka heparyny może prowadzić do niedrożności systemu dializacyjnego.

Informacje dostępne do tej chwili wskazują, że korekcia niedokrwistości za pomocą erytropoetyny u pacjentów dorosłych z niewydolnością nerek, którzy jeszcze nie są poddawani dializie, nie powoduje zwiększenia tempa nasilania się niewydolności nerek.

Dorośli pacjenci z objawową niedokrwistością poddawani chemioterapii z powodu choroby nowotworowej

Podczas oceny, czy leczenie Retacrit jest odpowiednie (ryzyko konieczności poddania pacjenta transfuzji) u pacjentów poddawanych chemioterapii z powodu choroby nowotworowej, należy wziąć pod uwagę 2-3 tygodniowe opóźnienie między podaniem erytropoetyny a wywołanym erytropoetyną pojawieniem się krwinek czerwonych.

Należy ściśle monitorować stężenie hemoglobiny aż do chwili jego ustabilizowania, a później pomiary należy wykonywać okresowo. Jeśli szybkość zwiększania stężenia hemoglobiny przekracza 2 g/dl (1,25 mmol/l) na miesiąc, lub stężenie hemoglobiny przekracza 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy przeprowadzić dostosowanie dawkowania ściśle według wskazań wyszczególnionych w punkcie 4.2, w celu zminimalizowania zagrożenia powikłaniami zakrzepowymi (patrz punkt 4.2).

Ponieważ zaobserwowano zwiększoną częstość naczyniowych zdarzeń zakrzepowych (ang. TVE) u pacjentów z nowotworem, otrzymujących czynnik erytropoetynowy (patrz punkt 4.8), należy starannie zważyć to ryzyko i korzyści wynikające z leczenia Retacrit, szczególnie w przypadku pacjentów z nowotworem, u których ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowych jest podwyższone, np. z powodu otyłości lub naczyniowych zdarzeń zakrzepowych stwierdzonych w wywiadzie (np. zakrzepica żył głębokich lub zator tętnicy płucnej).

Pacjenci dorośli przygotowujący do zabiegu chirurgicznego z zastosowaniem autotransfuzji

Należy uwzględnić wszystkie specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności związane z procedurami przedoperacyjnych autologicznych przetoczeń krwi, szczególnie z przetoczeniami uzupełniającymi ubytek krwi.

Działanie leku na rozwój nowotworu

Epoetyny są czynnikami wzrostu, które przede wszystkim stymulują wytwarzanie krwinek

czerwonych. Receptory erytropoetyny mogą występować na powierzchni wielu różnych komórek nowotworowych. Podobnie jak przy wszystkich czynnikach wzrostu, istnieje obawa, że epoetyny mogą pobudzać wzrost różnych nowotworów złośliwych. W kilku kontrolowanych badaniach klinicznych nie wykazano, by epoetyny korzystnie wpływały na całkowite przeżycie lub zmniejszenie ryzyka rozwoju guza u pacjentów z niedokrwistością i z nowotworem.

W kilku kontrolowanych badaniach klinicznych, w których epoetyny podawane były chorym na różne typy częstych nowotworów, takie jak rak płaskonabłonkowy regionu głowy i szyi, rak płuca oraz rak sutka, obserwowano niewyjaśniony wzrost śmiertelności.

W kontrolowanych badaniach klinicznych zastosowanie epoetyny alfa i innych czynników pobudzających erytropoezę wykazano:

- skrócenie czasu do progresji u pacjentów z zaawansowanym rakiem regionu głowy i szyi leczonych radioterapią przy podawaniu leku do uzyskania stężenia docelowego hemoglobiny przekraczającego 14 g/dl (8,7 mmol/l),
- skrócenie całkowitego przeżycia i zwiększenie liczby zgonów związane z progresją choroby po 4 miesiącach u pacjentów z rakiem piersi z przerzutami leczonych chemioterapią przy podawaniu leku do uzyskania stężenia docelowego hemoglobiny przekraczającego 12 - 14 g/dl (7,5 - 8,7 mmol/l),
- zwiększenie ryzyka zgonu przy podawaniu leku do uzyskania stężenia docelowego hemoglobiny 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacjentów z aktywnym nowotworem złośliwym nie leczonym chemioterapią ani radioterapią. W tej populacji pacjentów nie ma wskazań do stosowania czynników pobudzających erytropoezę.

Biorąc pod uwagę powyższe kwestie, w niektórych sytuacjach preferowaną metodą leczenia niedokrwistości u pacjentów z rakiem powinna być transfuzja krwi. Decyzję o zastosowaniu rekombinowanej erytropoetyny należy podjąć po ocenie korzyści i ryzyka dla danego pacjenta, a także biorąc pod uwagę konkretny kontekst kliniczny. Czynniki, które należy rozważyć w tej ocenie, obejmują rodzaj nowotworu i jego stopień zaawansowania, nasilenie niedokrwistości, przewidywaną długość życia, środowisko, w którym pacjent jest leczony oraz preferencje pacjenta (patrz punkt 5.1).

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Brak dowodów potwierdzających wpływ erytropoetyny na metabolizm innych produktów leczniczych.

Istnieje jednak możliwość interakcji z innymi produktami leczniczymi, ponieważ cyklosporyna wiązana jest przez erytrocyty. Jeśli erytropoetyna stosowana jest równocześnie z cyklosporyną, należy kontrolować stężenie cyklosporyny we krwi pacjenta i dostosować dawki cyklosporyny odpowiednio do wzrastających wartości hematokrytu.

Brak danych wskazujących na interakcję pomiędzy epoetyną alfa i G-CSF (czynnik stymulujący powstawanie granulocytów) lub GM-CSF (czynnik stymulujący powstawanie granulocytów i makrofagów) pod względem różnicowania hematologicznego lub proliferacji komórek guza uzyskanych drogą biopsji, ocenianych w badaniach *in vitro*.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Nie przeprowadzono odpowiednich, dobrze kontrolowanych badań u kobiet ciężarnych. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). W związku z tym, erytropoetynę należy stosować w okresie ciąży i laktacji jedynie wtedy, kiedy potencjalne korzyści związane z podawaniem leku przeważają nad ryzykiem dla płodu.

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

Retacrit nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Retacrit jest biologicznym produktem leczniczym. Dane uzyskane w badaniach klinicznych nad Retacrit są zgodne z profilem bezpieczeństwa innych erytropoetyn dopuszczonych do użytku. Na podstawie wyników badań klinicznych nad innymi erytropoetynami dopuszczonymi do użytku, szacuje się, że u około 8% pacjentów leczonych erytropoetyną wystąpią objawy niepożądane. Objawy niepożądane podczas leczenia erytropoetyną obserwuje się głównie u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek lub z chorobą nowotworową i są to najczęściej: zależne od dawki podwyższenie ciśnienia tętniczego krwi oraz bóle głowy. Może wystąpić przełom nadciśnieniowy z objawami typu encefalopatii. Należy zwrócić uwagę na nagłe kłujące bóle głowy o typie migreny, które mogą być sygnałem ostrzegawczym.

U pacjentów otrzymujących leki erytropoetyczne, opisywano zakrzepowe zdarzenia naczyniowe, takie jak niedokrwienie mięśnia sercowego, zawał serca, epizody naczyniomózgowe (krwotok mózgowy i udar mózgu), przemijające napady niedokrwienne, zakrzepica żył głębokich, zakrzepica tętnicza, zatory płucne, tętniaki, zakrzepica naczyń siatkówki i wykrzepianie w sztucznej nerce.

Erytroblastopenia (PRCA) zależna od przeciwciał była opisywana po miesiącach lub latach leczenia epoetyną alfa. U większości tych pacjentów stwierdzono przeciwciała przeciwko erytropoetynom (patrz punkty 4.3 i 4.4).

W tym punkcie częstość występowania działań niepożądanych zdefiniowano następująco: bardzo często ($>1/10$); często ($>1/100$ do $<1/10$); niezbyt często ($>1/1000$ do $<1/100$); rzadko ($>1/10\ 000$ do $<1/1000$); bardzo rzadko ($<1/10\ 000$); częstość nieznana (nie można ocenić częstości na podstawie dostępnych danych);

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo rzadko	Małopłytkowość (patrz punkt 4.4)
	Nie znana	Erytroblastopenia zależna od przeciwciał (PRCA)
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Reakcje nadwrażliwości
	Bardzo rzadko	Reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Zawroty głowy (u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek), ból głowy (u pacjentów z nowotworami)
	Często	Zawroty głowy (u pacjentów z nowotworami), ból głowy (u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek), udar mózgu
	Niezbyt często	Krwotok mózgowy
	Nie znana	Zawał mózgu, przemijające napady niedokrwienne, encefalopatia z powodu przełomu nadciśnieniowego
Zaburzenia oka	Nie znana	Zakrzepica naczyń siatkówki
Zaburzenia serca	Nie znana	Niedokrwienie mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe	Często	Zakrzepica żył głębokich (u pacjentów z nowotworami)
	Nie znana	Tętniaki, zakrzepica naczyń tętniczych, zakrzepica żył głębokich (u pacjentów z

		przewlekłą niewydolnością nerek), przełom nadciśnieniowy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Zator płucny (u pacjentów z nowotworami)
	Nie znana	Zator płucny (u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Nieswoiste wysypki skórne
	Bardzo rzadko	Obrzęk naczynioruchowy
	Nie znana	Świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból stawów (u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek)
	Często	Ból stawów (u pacjentów z nowotworami)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Objawy podobne do grypy (u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek), osłabienie (u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek), uczucie zmęczenia (u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek)
	Często	Objawy podobne do grypy (u pacjentów z nowotworami), osłabienie (u pacjentów z nowotworami), uczucie zmęczenia (u pacjentów z nowotworami)
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Często	Zakrzepy powstające w sztucznej nerce

Pacjenci dorośli i pediatryczni poddawani hemodializie, pacjenci dorośli poddawani dializie otrzewnowej i pacjenci dorośli z niewydolnością nerek nie poddawani jeszcze dializoterapii

Najczęstszym działaniem niepożądanym podczas leczenia epoetyną alfa jest zależne od dawki zwiększenie ciśnienia tętniczego lub nasilenie istniejącego nadciśnienia. Zwiększenie ciśnienia tętniczego można kontrolować lekami. Ponadto zaleca się monitorowanie ciśnienia tętniczego, szczególnie na początku leczenia. W pojedynczych przypadkach u pacjentów z prawidłowym lub niskim ciśnieniem tętniczym krwi obserwowano również następujące reakcje: przełom nadciśnieniowy z objawami typu encefalopatii (np. bóle głowy i stan splątania) i uogólnione drgawki toniczno-kloniczne, wymagające natychmiastowej opieki lekarskiej i intensywnej opieki medycznej. Należy zwrócić szczególną uwagę na nagłe kłujące bóle głowy o typie migreny, które mogą być sygnałem ostrzegawczym.

Mogą powstawać zakrzepy w obrębie przetoki tętniczo-żylniej, zwłaszcza u pacjentów z tendencją do hipotonii lub z powikłaniami przetoki tętniczo-żylniej (np. zwężenia, tętniaki, itd.). U tych pacjentów zaleca się wczesną kontrolę przetoki i profilaktykę przeciwzakrzepową, np. przez podawanie kwasu acetylosalicylowego.

Pacjenci dorośli z nowotworem i objawową niedokrwistością leczeni chemioterapią

U pacjentów leczonych epoetyną alfa może wystąpić nadciśnienie tętnicze, więc należy ściśle kontrolować stężenie hemoglobiny i ciśnienie tętnicze krwi.

U pacjentów otrzymujących leki erytropoetyczne obserwowano zwiększoną częstość występowania zakrzepowych zdarzeń naczyniowych (patrz punkt 4.4 i punkt 4.8 - Ogólne).

Pacjenci przygotowujący do zabiegów chirurgicznych

Niezależnie od leczenia erytropoetyną, u pacjentów poddawanych zabiegowi chirurgicznemu mogą wystąpić powikłania zakrzepowe i naczyniowe, szczególnie u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego po wielokrotnych zabiegach upuszczania krwi. Dlatego u takich pacjentów należy przeprowadzić rutynowe przetoczenie uzupełniające ubytek krwi.

U pacjentów z wyjściowym stężeniem hemoglobiny > 13 g/dl nie można wykluczyć, że leczenie produktem Retacrit może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem naczyniowych zdarzeń zakrzepowych w okresie pooperacyjnym.

4.9 Przedawkowanie

Przedział terapeutyczny erytropoetyny jest bardzo szeroki. Przedawkowanie erytropoetyny może wywołać skutki będące przedłużeniem skutków farmakologicznych hormonu. Można dokonać upuszczenia krwi w razie zbyt wysokiego stężenia hemoglobiny. Należy zapewnić dodatkową opiekę wspomagającą w razie konieczności.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w niedokrwistości, erytropoetyna
Kod ATC: B03XA01

Retacrit jest biopodobnym produktem leczniczym. Szczegółowe informacje są dostępne na stronie internetowej European Medicines Agency: <http://www.ema.europa.eu>.

Erytropoetyna jest glikoproteiną, która – jako czynnik stymulujący mitozę oraz hormon odpowiedzialny za różnicowanie się komórek – pobudza tworzenie się erytrocytów z komórek prekursorowych przedziału hemocytoblastu.

Pozorna masa cząsteczkowa erytropoetyny wynosi 32 000 – 40 000 daltonów. Część białkowa cząsteczki odpowiada za ok. 58% całkowitej masy cząsteczkowej i składa się ze 165 aminokwasów. Cztery łańcuchy węglowodanowe łączą się z białkiem przez trzy wiązania N-glikozydowe i jedno wiązanie O-glikozydowe. Epoetyna zeta ma identyczną sekwencję aminokwasów i skład węglowodanowy jak endogenna ludzka erytropoetyna, izolowana z moczu chorych na niedokrwistość.

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

In vitro, po inkubacji z erytropoetyną, wykazano zwiększenie wbudowywania ^3H -tymidyny do erytroidalnych komórek jądrzastych śledziony (w hodowli komórek śledziony mysiej). W badaniach na hodowlach komórek szpiku ludzkiego można było wykazać, że erytropoetyna swoiście pobudza wytwarzanie krwinek czerwonych i nie wywiera wpływu na powstawanie krwinek białych. Nie było możliwe wykazanie, aby erytropoetyna działała cytotoksycznie na komórki szpiku kostnego.

Jak w przypadku innych krwiotwórczych czynników wzrostu, wykazano *in vitro* pobudzające właściwości erytropoetyny wobec komórek śródbłonna.

721 pacjentów chorych na nowotwór, otrzymujących chemioterapię bez platyny objęto trzema badaniami kontrolowanymi placebo, w tym 389 pacjentów ze złośliwymi nowotworami hematologicznymi (221 – szpiczak mnogi, 144 – chłoniak nieziarniczy i 24 inne złośliwe nowotwory hematologiczne) oraz 332 pacjentów z nowotworami litymi (172 – nowotwory piersi, 64 – nowotwory

ginekologiczne, 23 – nowotwory płuc, 22 – nowotwory prostaty, 21 – nowotwory żołądkowo-jelitowe i 30 innych odmian nowotworów). Dwa duże badania otwarte objęły 2697 pacjentów chorych na nowotwory i otrzymujących chemioterapię bez platyny, w tym 1895 z nowotworami litymi (683 – nowotwory piersi, 260 – nowotwory płuc, 174 – nowotwory ginekologiczne, 300 – nowotwory żołądkowo-jelitowe i 478 innych odmian nowotworów) i 802 pacjentów z nowotworami hematologicznymi.

Prospektywne, randomizowane, kontrolowane placebo badanie, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby na 375 pacjentach z niedokrwistością, chorych na różne formy nowotworów (z wyjątkiem nowotworów złośliwych pochodzenia szpikowego) wykazało znaczącą redukcję następstw związanych z niedokrwistością (np. zmęczenie, obniżenie energii oraz ruchliwości), mierzonych za pomocą następujących instrumentów i skal: ogólna skala Funkcjonalnej Oceny Leczenia Nowotworów - Niedokrwistość (ang. FACT-An), podskala FACT-An - Osłabienie oraz Liniowa Skala Analogowa Nowotworów (ang. CLAS). Dwa inne, mniejsze badania randomizowane i kontrolowane placebo nie wykazały znaczącej poprawy parametrów jakości życia, odpowiednio, na skalach EORTC-QLQ-C30 oraz CLAS.

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

Przeżywalność i progresję nowotworu badano w pięciu kontrolowanych badaniach klinicznych obejmujących 2833 pacjentów, z czego cztery badania prowadzono metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolą stosującą placebo, natomiast jedno badanie było badaniem otwartym. Badania obejmowały zarówno pacjentów leczonych chemioterapią (dwa badania) jak i oceniały populację pacjentów, u których nie ma wskazań do stosowania czynników pobudzających erytropoezę: niedokrwistość u pacjentów z nowotworem nieotrzymujących chemioterapii i pacjenci z nowotworem głowy i szyi leczeni radioterapią. Docelowe stężenie hemoglobiny w dwóch badaniach wynosiło > 13 g/dl; w pozostałych trzech badaniach wynosiło 12 - 14 g/dl. W badaniu otwartym nie wykazano różnicy pod względem całkowitej przeżywalności pacjentów leczonych rekombinowaną erytropoetyną ludzką w porównaniu do grupy kontrolnej. W czterech badaniach kontrolowanych placebo, współczynnik ryzyka dla całkowitego przeżycia mieścił się w zakresie od 1,25 do 2,47 na korzyść grup kontrolnych. Badania te wykazały stały, niewyjaśniony, statystycznie istotny wzrost śmiertelności u pacjentów z niedokrwistością związaną z różnymi częstymi nowotworami, którzy byli leczeni rekombinowaną erytropoetyną ludzką, w porównaniu do grupy kontrolnej. Wyniki dotyczące całkowitego przeżycia w tych badaniach nie mogły zostać w zadowalający sposób wyjaśnione różnicami w częstości zakrzepicy i związanych z nią powikłań pomiędzy chorymi otrzymującymi rekombinowaną erytropoetyną ludzką a grupą kontrolną.

Dokonano również systematycznego przeglądu obejmującego ponad 9000 pacjentów z nowotworem, uczestniczących w 57 badaniach klinicznych. Metaanaliza danych dotyczących łącznego przeżycia wykazała wartość punktu estymacji ryzyka względnego równą 1,08 na korzyść grupy kontrolnej (95% CI: 0,99, 1,18; 42 badania i 8167 pacjentów). U pacjentów leczonych rekombinowaną erytropoetyną ludzką stwierdzono zwiększone ryzyko względne występowania zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (RR 1,67, 95% CI: 1,35, 2,06, 35 badań i 6769 pacjentów). Zwiększone ryzyko występowania zdarzeń zakrzepowo-zatorowych obserwowano u pacjentów z nowotworem leczonych rekombinowaną erytropoetyną ludzką, przy czym nie można wykluczyć niekorzystnego wpływu na całkowite przeżycie. Zakres, w jakim wyniki te mogą dotyczyć podawania rekombinowanej erytropoetyny ludzkiej pacjentom z nowotworem leczonym chemioterapią, w celu uzyskania stężeń hemoglobiny poniżej 13 g/dl, pozostaje niejasny, ponieważ oceniane dane obejmowały tylko kilku pacjentów z taką charakterystyką kliniczną.

Przeprowadzono również analizę u ponad 13 900 pacjentów z rakiem (leczonych chemioterapią, radioterapią, chemioradioterapią lub nie leczonych), którzy uczestniczyli w 53 kontrolowanych badaniach klinicznych różnych epoetyn. Metaanaliza danych dotyczących całkowitego czasu przeżycia wykazała estymację punktową współczynnika ryzyka 1,06 na korzyść kontroli (95% CI: 1,00, 1,25; 53 badania i 13 933 pacjentów), podczas gdy u pacjentów z rakiem leczonych

chemioterapią współczynnik ryzyka całkowitego przeżycia wynosił 1.04 (95% CI: 0,97, 1,11; 38 badań i 10 441 pacjentów). U pacjentów z rakiem leczonych rekombinowaną ludzką erytropoetyną, metaanaliza wykazała również spójnie znaczące zwiększenie względnego ryzyka zdarzeń zakrzepowozatorowych (patrz punkt 4.4).

W randomizowanym badaniu klinicznym, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną stosującą placebo, u 4038 pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek i cukrzycą typu 2., nie poddawanych dializie, oraz ze stężeniem hemoglobiny ≤ 11 g/dL, podawano darbopoetynę alfa w celu osiągnięcia docelowego stężenia hemoglobiny 13 g/dL lub placebo (patrz punkt 4.4). W tym badaniu nie osiągnięto żadnego pierwszorzędowego celu, jakim było wykazanie zmniejszenia ryzyka zgonów z wszystkich przyczyn, chorobowości sercowo-naczyniowej lub schyłkowej choroby nerek (ESRD, ang. *End Stage Renal Disease*). Analiza pojedynczych składowych złożonych punktów końcowych wykazała następujące wartości współczynnika ryzyka (HR, ang. *Hazard Ratio*) (95% CI): zgon 1,05 (od 0,92 do 1,21), udar mózgu 1,92 (od 1,38 do 2,68), zastoinowa niewydolność serca (CHF, ang. *Congestive Heart Failure*) 0,89 (od 0,74 do 1,08), zawał serca (MI, ang. *Myocardial Infarction*) 0,96 (od 0,75 do 1,23), hospitalizacja z powodu niedokrwienia mięśnia serca 0,84 (od 0,55 do 1,27), schyłkowa choroba nerek (ESRD) 1,02 (od 0,87 do 1,18).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Podawanie dożylnie

Pomiar erytropoetyny po wielokrotnym podaniu dożylnym wykazał okres półtrwania równy w przybliżeniu 4 godziny u zwykłych ochotników, oraz nieco przedłużony okres półtrwania u pacjentów z niewydolnością nerek, równy około 5 godzin. U dzieci obserwowano okres półtrwania równy około 6 godzin.

Podawanie podskórne

Po wstrzyknięciu podskórnym, stężenia erytropoetyny w surowicy są znacznie niższe, niż stężenia osiągane po wstrzyknięciu dożylnym. Stężenia te powoli rosną i osiągają wartość szczytową między 12 i 18 godziną po podaniu dawki. Wartość szczytowa zawsze jest znacznie niższa od wartości szczytowej osiąganej przez podawanie dożylnie (ok. 1/20 tej wartości). Nie występuje nagromadzenie. Stężenia pozostają takie same, bez względu na to, czy pomiar został wykonany 24 godziny po pierwszym wstrzyknięciu, czy 24 godziny po ostatnim wstrzyknięciu.

Trudno ocenić okres półtrwania dla podawania podskórnego. Szacuje się go na 24 godziny. Biodostępność erytropoetyny podawanej podskórnie jest znacznie niższa i wynosi w przybliżeniu 20% w porównaniu do podania dożylnego.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W niektórych przedklinicznych badaniach toksykologicznych na psach i szczurach, ale nie na małpach, leczenie erytropoetyną wiązało się z podklinicznym zwłóknieniem szpiku kostnego (zwłóknienie szpiku kostnego jest znanym powikłaniem przewlekłej niewydolności nerek u ludzi i może być związane z wtórną nadczynnością przytarczyc lub z nieznanymi czynnikami. Częstość występowania zwłóknienia szpiku kostnego nie zwiększyła się w badaniu pacjentów poddawanych hemodializie, których leczono erytropoetyną przez 3 lata, w porównaniu z grupą kontrolną pacjentów poddawanych dializie, którzy nie byli leczeni erytropoetyną).

Badania na zwierzętach wykazały, że erytropoetyna zmniejsza masę płodu, opóźnia kostnienie i zwiększa śmiertelność płodów, gdy podawana jest w dawkach tygodniowych, przekraczających w przybliżeniu 20-krotnie zalecaną dla ludzi dawkę tygodniową. Zmiany te interpretowane są jako wtórne wobec zmniejszonego przyrostu masy ciała matki.

Erytropoetyna nie powodowała żadnych zmian w badaniach mutagenności kultur komórek bakteryjnych i komórek ssaków, ani w teście mikrojąderekowym przeprowadzanym *in vivo* na myszach. Nie przeprowadzono długotrwałych badań działania rakotwórczego. Istnieją w literaturze sprzeczne doniesienia, dotyczące możliwości działania erytropoetyny jako istotnego czynnika

prolifracji nowotworów. Doniesienia te opierają się na wynikach badanych *in vitro* próbek nowotworów ludzkich, ale ich znaczenie kliniczne jest niepewne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Disodu fosforan dwuwodny
Sodu diwodorofosforan dwuwodny
Sodu chlorek
Wapnia chlorek dwuwodny
Polisorbat 20
Glicyna
Leucyna
Izoleucyna
Treonina
Kwas glutaminowy
Feniloalanina
Woda do wstrzykiwań
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)
Kwas solny (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności, produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.
Przechowywać ampułkostrzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

W celu ambulatoryjnego podawania leku pacjent może wyjąć produkt z lodówki i przechowywać go w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez jeden okres nie dłuższy niż 3 dni.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułkostrzykawka ze szkła typu I z zamocowaną na stałe stalową igłą i powlekaną teflonem końcówką tłoka.

Każda ampułkostrzykawka zawiera 0,8 ml roztworu do wstrzykiwań.

Każde opakowanie zawiera 1 lub 6 ampułkostrzykawkę.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Instrukcje stosowania Retacrit:

1. Po wyjęciu z opakowania konturowego (blistra) jednej ampułkostrzykawki, należy sprawdzić czy roztwór jest przezroczysty, bezbarwny i bez widocznych cząstek.
2. Zdjąć kapturek ochronny z igły strzykawki i usunąć powietrze ze strzykawki i z igły przez

- ustawienie strzykawki w pozycji pionowej i delikatne naciśnięcie tłoka w górę.
3. Strzykawka jest teraz gotowa do użycia.

Nie wolno używać Retacrit, jeśli:

- blister nie jest szczelny lub został w jakikolwiek sposób uszkodzony
- roztwór nie jest bezbarwny lub zawiera widoczne cząstki
- roztwór wyciekł z ampułkostrzykawki lub wewnątrz blistra widoczne są skropliny
- istnieje możliwość, że był przez pomyłkę zamrożony

Produkt przeznaczony jest wyłącznie do jednorazowego użycia.

Nie wstrząsać.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Hospira UK Limited
Queensway
Royal Leamington Spa
Warwickshire
CV31 3RW
Wielka Brytania

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

EU/1/07/431/013
EU/1/07/431/014

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

18/12/2007

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Retacrit 10000 j.m./1,0 ml – roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ampułkostrzykawka z 1,0 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 10000 jednostek międzynarodowych (j.m.) epoetyny zeta* (rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny). Roztwór zawiera 10000 j.m. epoetyny zeta na ml.

* Wytwarzana metodą rekombinacji DNA w liniach komórkowych CHO (*Chinese Hamster Ovary*).

Substancja pomocnicza:

Każda ampułkostrzykawka zawiera 0,50 mg fenyloalaniny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce.

Przezroczysty, bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie objawowej niedokrwistości związanej z przewlekłą niewydolnością nerek u pacjentów dorosłych i dzieci:
 - Leczenie niedokrwistości związanej z przewlekłą niewydolnością nerek (niedokrwistość w chorobach nerek) u pacjentów dorosłych i dzieci, poddawanych hemodializie, oraz u pacjentów dorosłych poddawanych dializie otrzewnowej (patrz punkt 4.4).
 - Leczenie ciężkiej niedokrwistości pochodzenia nerkowego z towarzyszącymi objawami klinicznymi u pacjentów dorosłych z niewydolnością nerek, nie poddawanych jeszcze dializie (patrz punkt 4.4).
- Leczenie niedokrwistości i zmniejszenie wymogów transfuzyjnych u otrzymujących chemioterapię pacjentów dorosłych z nowotworami litymi, złośliwym chłoniakiem lub szpiczakiem mnogim, narażonych na transfuzję według oceny ogólnego stanu pacjenta (np. stan układu sercowo-naczyniowego, niedokrwistość przed rozpoczęciem chemioterapii).
- Retacrit można wykorzystać do zwiększenia liczby autologicznych krwinek czerwonych u pacjentów przygotowywanych do zabiegu chirurgicznego z zastosowaniem autotransfuzji. W tym wskazaniu należy koniecznie rozważyć stosunek korzyści do ryzyka powikłań zakrzepowozatorowych. Leczenie wskazane jedynie u pacjentów z umiarkowaną niedokrwistością (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).
- Retacrit można stosować w celu zmniejszenia narażenia na przetoczenia krwi allogenicznej u dorosłych pacjentów bez niedoboru żelaza przed dużymi operacjami ortopedycznymi w trybie planowym, z wysokim ryzykiem powikłań po przetoczeniu krwi. Zastosowanie leku należy ograniczyć do chorych z umiarkowaną niedokrwistością (np. Hb 10-13 g/dl lub 6,2-8,1 mmol/l), w przypadku możliwości dokonania przetoczenia krwi autologicznej oraz przy przewidywanej umiarkowanej utracie krwi (od 900 do 1800 ml).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie za pomocą Retacrit musi być nadzorowane przez lekarzy posiadających doświadczenie w leczeniu pacjentów z wyżej podanymi wskazaniami.

Sposób podawania

- Leczenie objawowej niedokrwistości związanej z przewlekłą niewydolnością nerek u pacjentów dorosłych i dzieci:

Retacrit należy podawać podskórnie lub dożylnie.

Docelowe stężenie hemoglobiny mieści się w przedziale od 10 do 12 g/dl (6,2 - 7,5 mmol/l), z wyjątkiem dzieci, dla których stężenie hemoglobiny powinno się mieścić w przedziale od 9,5 do 11 g/dl (5,9-6,8 mmol/l). Nie należy przekraczać górnej granicy docelowego stężenia hemoglobiny.

Objawy i następstwa niedokrwistości mogą różnić się w zależności od wieku, płci i ogólnego nasilenia choroby; wymagane jest przeprowadzenie przez lekarza oceny przebiegu choroby i stanu klinicznego danego pacjenta. Retacrit należy podawać drogą podskórną lub dożylną do zwiększenia stężenia hemoglobiny nie przekraczając 12 g/dl (7,5 mmol/l). Ze względu na zmienność między poszczególnymi pacjentami, sporadycznie u poszczególnych pacjentów można obserwować uzyskanie stężenia powyżej lub poniżej docelowego stężenia hemoglobiny. Zmienność stężenia hemoglobiny należy korygować poprzez dostosowanie dawki, z uwzględnieniem docelowego zakresu stężeń od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Należy unikać utrzymywania stężenia hemoglobiny na poziomie ponad 12 g/dl (7,5 mmol/l); wskazówki dotyczące właściwej modyfikacji dawki przy wstąpieniu stężeń hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l) podano poniżej. Należy unikać zwiększania stężenia hemoglobiny o ponad 2 g/dl (1,25 mmol/l) w okresie czterech tygodni. Jeśli do tego dojdzie, należy odpowiednio zmodyfikować dawkę, zgodnie z podanymi zaleceniami.

Należy ściśle monitorować pacjentów, aby zapewnić, że do kontroli objawów niedokrwistości stosowana jest najmniejsza zatwierdzona dawka Retacrit.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek i klinicznie oczywistym niedokrwieniem mięśnia sercowego lub zastoinową niewydolnością serca, podtrzymywane stężenie hemoglobiny nie powinno przekroczyć górnej granicy docelowego stężenia hemoglobiny.

Pacjenci dorośli poddawani hemodializie

Retacrit należy podawać podskórnie lub dożylnie.

Leczenie składa się z dwóch faz:

1. Faza korygowania: 50 j.m./kg mc. 3 razy w tygodniu. Gdy konieczne jest dostosowanie dawki, należy ją dostosowywać w interwałach długości co najmniej czterech tygodni. W każdym kroku zwiększenie lub zmniejszenie dawki powinno wynosić 25 j.m./kg mc. 3 razy w tygodniu.
2. Faza podtrzymywania: Dostosowanie dawkowania w celu utrzymania stężenia hemoglobiny na żądanym stężeniu: hemoglobina (Hb) między 10 i 12 g/dl [6,2-7,5 mmol/l]. Zalecana całkowita dawka tygodniowa: między 75 a 300 j.m./kg mc..

Dostępne dane kliniczne wskazują, że pacjenci z bardzo niskim początkowym stężeniem hemoglobiny (<6 g/dl lub < 3,75 mmol/l) mogą wymagać wyższych dawek podtrzymujących, niż pacjenci, u których początkowa niedokrwistość nie była tak ciężka (hemoglobina > 8 g/dl lub > 5 mmol/l).

Dzieci poddawane hemodializie

Leczenie składa się z dwóch faz:

1. Faza korygowania: 50 j.m./kg mc 3 razy w tygodniu, podawane drogą dożylną. Gdy konieczne

jest dostosowanie dawki, należy ją dostosowywać w krokach po 25 j.m./kg mc, 3 razy w tygodniu, w interwałach długości co najmniej czterech tygodni, do osiągnięcia pożądanej wartości docelowej.

2. Faza podtrzymywania: Dostosowanie dawkowania w celu utrzymania stężenia hemoglobiny na żądanym stężeniu: hemoglobina (Hb) między 9,5 i 11 g/dl [5,9-6,8 mmol/l].

Zwykle dzieci i osoby dorastające o masie ciała poniżej 30 kg wymagają większych dawek podtrzymujących, niż dzieci o masie ciała powyżej 30 kg i dorośli. Poniższe dawki podtrzymujące były stosowane w trakcie badań klinicznych po 6 miesiącach leczenia.

	Dawka (j.m./kg podawana 3 razy w tygodniu)	
Masa ciała (kg)	Mediana	Zwykła dawka podtrzymująca:
< 10	100	75-150
10-30	75	60-150
> 30	33	30-100

Dostępne dane kliniczne wskazują, że pacjenci z bardzo niskim początkowym stężeniem hemoglobiny (<6,8 g/dl lub < 4,25 mmol/l) mogą wymagać wyższych dawek podtrzymujących, niż pacjenci, u których początkowe stężenie hemoglobiny było wyższe od 6,8 g/dl lub 4,25 mmol/l.

Dorośli pacjenci poddawani dializie otrzewnowej

Retacrit należy podawać podskórnie lub dożylnie.

Leczenie składa się z dwóch faz:

1. Faza korygowania: Dawka początkowa: 50 j.m./kg mc. 2 razy w tygodniu.
2. Faza podtrzymywania: Dostosowanie dawkowania w celu utrzymania stężenia hemoglobiny na żądanym stężeniu: hemoglobina (Hb) między 10 i 12 g/dl [6,2-7,5 mmol/l]. Dawka podtrzymująca między 25 i 50 j.m./kg mc, podawana 2 razy w tygodniu w 2 równych dawkach.

- *Pacjenci dorośli z niewydolnością nerek jeszcze nie leczeni dializą*

Retacrit należy podawać podskórnie lub dożylnie.

Leczenie składa się z dwóch faz:

1. Faza korygowania: Dawka początkowa 50 j.m./kg mc. podawana 3 razy w tygodniu, po której w razie konieczności następuje zwiększenie dawki w krokach po 25 j.m./kg mc. (3 razy w tygodniu), aż do osiągnięcia pożądanej wartości docelowej (zwiększenie należy przeprowadzić w interwałach długości co najmniej czterech tygodni).
2. Faza podtrzymywania: Dostosowanie dawkowania w celu utrzymania stężenia hemoglobiny na żądanym stężeniu: hemoglobina (Hb) między 10 i 12 g/dl [6,2-7,5 mmol/l]. Dawka podtrzymująca między 17 i 33 j.m./kg mc. podawana 3 razy w tygodniu.

Nie wolno podawać dawki większej niż 200 j.m./kg mc., 3 razy na tydzień.

- *Leczenie pacjentów z niedokrwistością w przebiegu chemioterapii*

U pacjentów z niedokrwistością (tj. stężenie hemoglobiny ≤ 10 g/dl (6.2 mmol/l) Retacrit należy podawać drogą podskórną. Objawy i następstwa niedokrwistości mogą różnić się w zależności od wieku, płci i ogólnego nasilenia choroby; wymagane jest przeprowadzenie przez lekarza oceny

przebiegu choroby i stanu klinicznego danego pacjenta.

Ze względu na zmienność między poszczególnymi pacjentami, sporadycznie u poszczególnych pacjentów można obserwować uzyskanie stężenia powyżej lub poniżej docelowego stężenia hemoglobiny. Zmienność stężenia hemoglobiny należy korygować poprzez dostosowanie dawki, z uwzględnieniem docelowego zakresu stężeń od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać utrzymywania stężenia hemoglobiny na poziomie ponad 12 g/dl (7,5 mmol/l); wskazówki dotyczące właściwej modyfikacji dawki przy wstąpieniu stężeń hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l) podano poniżej. Należy unikać zwiększania stężenia hemoglobiny o ponad 2 g/dl (1,25 mmol/l) w okresie czterech tygodni. Jeśli do tego dojdzie, należy odpowiednio zmodyfikować dawkę, zgodnie z podanymi zaleceniami.

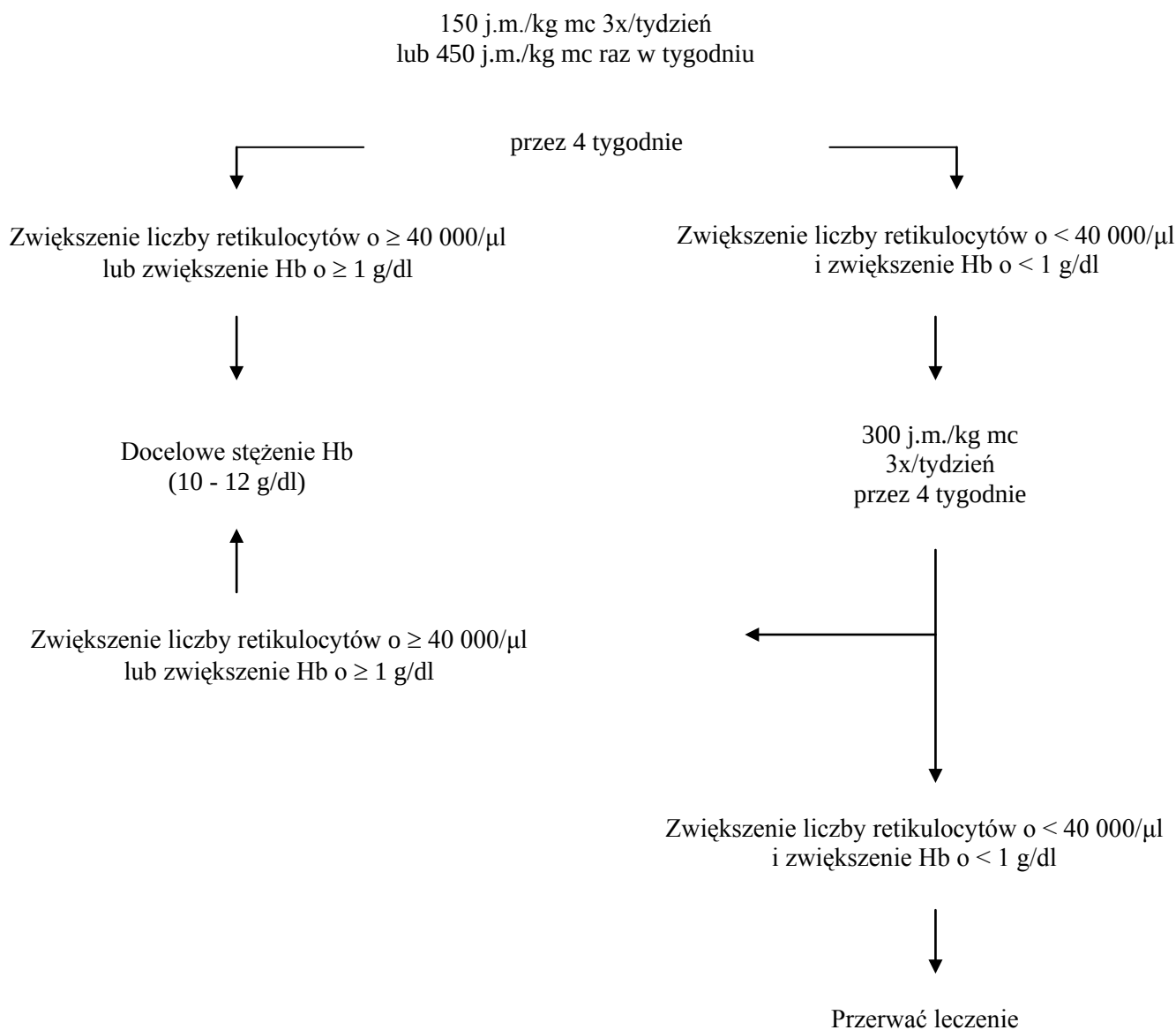
Należy ściśle monitorować pacjentów, aby zapewnić, że do kontroli objawów niedokrwistości stosowana jest najmniejsza zatwierdzona dawka Retacrit.

Leczenie Retacrit należy kontynuować przez miesiąc po zakończeniu chemioterapii.

Dawka początkowa wynosi 150 j.m./kg mc. ciała, podawana podskórną 3 razy w tygodniu. Alternatywnie, Retacrit można podawać podskórną raz w tygodniu w dawce początkowej 450 j.m./kg.

Jeśli po 4 tygodniach leczenia stężenie hemoglobiny wzrosło o co najmniej 1 g/dl (0,62 mmol/l) lub zwiększa się liczba retikulocytów o $\geq 40\,000$ komórek/ μ l ponad wartość wyjściową, dawka powinna pozostać na stężenie 150 j.m./kg podawanych 3 razy w tygodniu, lub na stężenie 450 j.m./kg raz w tygodniu. Jeśli zwiększenie stężenia hemoglobiny jest mniejsze niż 1 g/dl ($< 0,62$ mmol/l) a liczba retikulocytów wzrosła o mniej niż 40 000 komórek/ μ l ponad wartość wyjściową, należy zwiększyć dawkę do 300 j.m./kg mc. podawanych 3 razy w tygodniu. Jeśli po kolejnych 4 tygodniach podawania 300 j.m./kg mc. 3 razy w tygodniu stężenie hemoglobiny wzrosło o 1 g/dl (0,62 mmol/l) albo więcej, lub liczba retikulocytów powyżej wzrosła o 40 000 komórek/ μ l lub więcej, dawka powinna pozostać na stężenie 300 j.m./kg podawanych 3 razy w tygodniu. Jeśli jednak stężenie hemoglobiny zwiększy się o mniej niż 1 g/dl ($< 0,62$ mmol/l), zaś liczba retikulocytów wzrosła o mniej niż 40 000 komórek/ μ l ponad wartość wyjściową, uzyskanie odpowiedzi jest mało prawdopodobne i należy przerwać podawanie leku.

Zalecany sposób dawkowania przedstawia poniższy schemat:



Po osiągnięciu celu terapeutycznego u danego pacjenta należy zmniejszyć dawkę o 25% do 50%, aby utrzymać stężenie hemoglobiny na tym poziomie. Należy rozważyć odpowiednie dostosowanie wielkości dawki.

Dostosowanie dawki

Przy szybkości zwiększania stężenia hemoglobiny większej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) w ciągu miesiąca, należy zmniejszyć dawkę Retacrit o ok. 25 do 50%. Jeśli stężenie hemoglobiny przewyższa 12 g/dl (7,5 mmol/l), leczenie należy przerwać, póki stężenie nie spadnie do 12 g/dl (7,5 mmol/l) lub niżej, a następnie podjąć ponownie leczenie podając dawkę Retacrit o 25% niższą od poprzedniej dawki.

– Leczenie pacjentów dorosłych zakwalifikowanych do zabiegu chirurgicznego z zastosowaniem autotransfuzji

Retacrit należy podawać drogą dożylną.

W przypadku pobierania krwi, Retacrit należy podać po zakończeniu procedury pobierania krwi.

Pacjenci z łagodną niedokrwistością (wartość hematokrytu 33-39%), wymagającą wcześniejszego podania 4 lub więcej jednostek krwi, powinni być leczeni Retacrit w dawce 600 j.m./kg masy ciała, podawanej 2 razy w tygodniu przez 3 tygodnie przed zabiegiem chirurgicznym.

Wszyscy pacjenci otrzymujący Retacrit powinni otrzymywać odpowiednie uzupełnienie żelaza (np. doustne podawanie dawki 200 mg żelaza pierwiastkowego na dobę) przez cały czas leczenia. Uzupełnienie żelaza należy rozpocząć możliwie szybko, nawet kilka tygodni przed rozpoczęciem procedury pobierania autologicznych krwinek, aby osiągnąć duży zapas żelaza przed rozpoczęciem podawania Retacrit.

Leczenie pacjentów dorosłych zakwalifikowanych do dużych operacji ortopedycznych w trybie planowym

Retacrit należy podawać drogą podskórną.

Dawkę 600 j.m./kg mc. należy podawać raz na tydzień przez trzy tygodnie (dni 21, 14 i 7) przed operacją i w dniu operacji (dzień 0). Jeśli trzeba skrócić czas przygotowania do operacji do poniżej trzech tygodni, należy podawać dawkę 300 j.m./kg mc. raz na dobę przez 10 kolejnych dni przed operacją, w dniu operacji i przez cztery dni po operacji. Jeśli w badaniach hematologicznych w okresie przedoperacyjnym stężenie hemoglobiny osiągnie wartość 15 g/dl lub większą, podawanie produktu Retacrit należy przerwać i nie podawać kolejnych dawek.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Retacrit należy wyrównać niedobór żelaza. Dodatkowo, w trakcie leczenia produktem Retacrit wszyscy pacjenci powinni otrzymywać właściwą suplementację żelaza (np. doustnie 200 mg żelaza Fe²⁺ na dobę). Jeśli to możliwe, w celu uzyskania odpowiednich zapasów żelaza uzupełnianie żelaza należy rozpocząć przed leczeniem produktem Retacrit.

Sposób podawania

Instrukcja postępowania z produktem leczniczym przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Podawanie dożylnie

Dawkę należy podawać przez co najmniej 1-5 minut, w zależności od wielkości całej dawki. U pacjentów poddawanych hemodializie, można podać dużą jednorazową dawkę w trakcie sesji dializy poprzez odpowiedni wlot dożylny w linii dializowania. Alternatywnie, wstrzyknięcia można dokonać na zakończenie sesji dializy poprzez przetokę w drenach dochodzących do igły, po czym należy podać 10 ml roztworu chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%), aby przepłukać dreny i zapewnić wprowadzenie produktu do systemu krążenia.

Wolniejsze wstrzykiwanie zaleca się u pacjentów, którzy reagują na leczenie pojawieniem się objawów grypopodobnych.

Leku Retacrit nie należy podawać w infuzji dożylniej.

Leku Retacrit nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi (patrz punkt 6.2).

Podawanie podskórne

Ogólnie rzecz biorąc, nie należy przekraczać maksymalnej objętości 1 ml na jedno wstrzyknięcie. W przypadku większych objętości, należy dokonać wstrzyknięcia w więcej niż jednym miejscu.

Zastrzyki aplikuje się w kończyny oraz przednią ścianę jamy brzusznej.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Pacjentom, u których leczenie dowolną erytropoetyną prowadzi do wybiórczej aplazji czerwonych krwinek (PRCA – *Pure Red Cell Aplasia*), nie wolno podawać Retacrit ani żadnej innej erytropoetyny (patrz punkt 4.4).
- Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze.
- Podawanie preparatu 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 stwierdzoną w wywiadzie.
- We wskazaniu do dużych operacji ortopedycznych produkt jest przeciwwskazany u pacjentów z zaawansowaną chorobą tętnic wieńcowych, obwodowych, szyjnych lub mózgowych, w tym u chorych ze świeżym zawałem serca lub epizodem mózgowo-naczyniowym.
 - Pacjenci, którzy z jakiegokolwiek powodu nie mogą otrzymywać odpowiedniej profilaktyki przeciwzakrzepowej.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Informacje ogólne

Podobnie jak u wszystkich pacjentów otrzymujących erytropoetynę, może pojawić się wzrost ciśnienia krwi w trakcie leczenia za pomocą Retacrit. U wszystkich pacjentów nigdy nie leczonych epoetyną jak też u pacjentów poddanych leczeniu wstępnemu należy ściśle monitorować i odpowiednio kontrolować ciśnienie krwi przed rozpoczęciem, w chwili rozpoczęcia oraz w trakcie leczenia za pomocą Retacrit. Może zająć konieczność wprowadzenia dodatkowego leczenia przeciw nadciśnieniu lub zwiększenia już prowadzonego leczenia przeciw nadciśnieniu. Jeśli ciśnienie krwi nie poddaje się kontroli, należy przerwać podawanie Retacrit.

Retacrit należy również stosować ostrożnie u pacjentów z padaczką oraz przewlekłą niewydolnością wątroby.

Podczas leczenia erytropoetyną 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.

Wszelkie inne przyczyny niedokrwistości (niedobór żelaza, hemoliza, utrata krwi, niedobory witaminy B₁₂ lub soli kwasu foliowego) powinny zostać wzięte pod uwagę i poddane leczeniu przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia za pomocą Retacrit. W większości przypadków, jednocześnie ze zwiększeniem wartości hematokrytu występuje zmniejszenie stężenia ferrytyny w surowicy. Aby zapewnić optymalną reakcję na erytropoetynę, należy zapewnić odpowiednie zapasy żelaza:

- uzupełnienie żelaza, np. zaleca się podawanie doustne 200-300 mg/dobę (100-200 mg/dobę u dzieci) u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, u których stężenie ferrytyny w surowicy wynosi poniżej 100 ng/ml
- zaleca się doustne podawanie 200-300 mg żelaza /dobę u wszystkich pacjentów chorych na nowotwory, u których wysycenie transferyny wynosi poniżej 20%.

Wszystkie te dodatkowe czynniki związane z niedokrwistością należy dokładnie rozważyć przy podejmowaniu decyzji o zwiększeniu dawki erytropoetyny u pacjentów chorych na nowotwory.

Jeśli wystąpi paradoksalne zmniejszenie stężenia hemoglobiny i ciężka niedokrwistość połączona ze zmniejszeniem liczby retikulocytów, należy przerwać leczenie epoetyną i wykonać badanie na obecność przeciwciał przeciw erytropoetynie. Zgłaszano przypadki występowania takich przeciwciał u pacjentów z zapaleniem wątroby typu C, leczonych jednocześnie interferonem i rybawiryną oraz epoetynami. Nie jest zatwierdzone wskazanie do stosowania epoetyn w przypadku niedokrwistości występującej w przebiegu zapalenia wątroby typu C.

W celu poprawy kontroli stosowania czynników stymulujących erytropoezę (ESA, ang. *Erythropoiesis Stimulating Agents*), w dokumentacji pacjenta należy wyraźnie odnotować nazwę przepisanego czynnika stymulującego erytropoezę (ESA).

Podczas przygotowania do zabiegów chirurgicznych zawsze trzeba przestrzegać dobrych praktyk zarządzania zasobami krwi.

Ten produkt leczniczy zawiera fenyloalaninę, która może być szkodliwa dla osób chorych na fenyloketonurię.

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, tzn. zasadniczo jest "wolny od sodu".

Pacjenci zakwalifikowani do dużych operacji ortopedycznych w trybie planowym

U pacjentów zakwalifikowanych do dużych operacji ortopedycznych w trybie planowym, przed rozpoczęciem leczenia produktem Retacrit należy ustalić przyczynę niedokrwistości i jeśli to możliwe wdrożyć odpowiednie leczenie.

W tej populacji może występować ryzyko incydentów zakrzepowych i należy starannie rozważyć tę możliwość wobec korzyści wynikających z leczenia.

Pacjenci powinni otrzymywać odpowiednią profilaktykę przeciwzakrzepową, ponieważ u chorych poddawanych zabiegom operacyjnym mogą wystąpić zaburzenia zakrzepowe i naczyniowe, zwłaszcza u osób z istniejącymi chorobami sercowo-naczyniowymi. Ponadto należy podjąć szczególne środki ostrożności u pacjentów ze skłonnością do rozwoju zakrzepicy żył głębokich. Również u pacjentów z wyjściowym stężeniem hemoglobiny > 13 g/dl nie można wykluczyć, że leczenie produktem Retacrit może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem zaburzeń zakrzepowych w okresie pooperacyjnym. Z tego względu leku nie należy stosować u pacjentów z wyjściowym stężeniem hemoglobiny > 13 g/dl.

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek

Stężenie hemoglobiny

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek podtrzymywane stężenie hemoglobiny nie powinno przekroczyć górnej granicy docelowego stężenia hemoglobiny, zgodnie z zaleceniami w punkcie 4.2. W badaniach klinicznych obserwowano zwiększone ryzyko zgonu, poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych lub zdarzeń naczyniowo-mózgowych, w tym udaru mózgu, przy podawaniu ESA do uzyskania docelowego stężenia hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrolowane badania kliniczne nie wykazały istotnych korzyści związanych z podawaniem epoetyn przy stężeniu hemoglobiny przekraczającym stężenie wymagane do opanowania objawów niedokrwistości i uniknięcia przetoczenia krwi.

Należy regularnie oznaczać stężenie hemoglobiny aż do chwili jego ustabilizowania, a później pomiary należy wykonywać okresowo. Aby zminimalizować ryzyko zwiększenia nadciśnienia lub pogorszenia nadciśnienia, szybkość zwiększania stężenia hemoglobiny powinna wynosić w przybliżeniu 1 g/dl (0,62 mmol/l) na miesiąc i nie powinna przekraczać 2 g/dl (1,25 mmol/l) na miesiąc.

Pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek leczonych produktem Retacrit podawanym drogą podskórną należy regularnie obserwować, czy nie wystąpi zmniejszenie skuteczności, zdefiniowane jako brak lub zmniejszenie reakcji na leczenie u pacjentów, którzy uprzednio reagowali na takie leczenie. Taki stan charakteryzuje się utrzymującym się zmniejszeniem stężenia hemoglobiny, zamiast jej zwiększenia, co powinno występować podczas podawania produktu Retacrit.

Wobec braku reakcji na leczenie erytropoetyną należy zidentyfikować czynniki sprawcze. Obejmują one: niedobór żelaza, soli kwasu foliowego lub witaminy B₁₂; zatrucie glinem; współistniejące infekcje; stany zapalne lub urazowe; utajoną utratę krwi; hemolizę oraz zwłóknienie szpiku kostnego z dowolnych przyczyn.

Bardzo rzadko opisywano przypadki wybiórczej aplazji czerwonych krwinek (PRCA) wywołanej obecnością przeciwciał u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, którym podawano erytropoetynę drogą podskórną. U pacjentów, u których występuje gwałtowny spadek skuteczności, definiowany przez obniżenie stężenia hemoglobiny (1-2 g/dl w ciągu miesiąca) oraz zwiększone zapotrzebowanie na transfuzje, należy zmierzyć liczbę retikulocytów i zbadać typowe przyczyny braku reakcji (np. niedobory żelaza, soli kwasu foliowego lub witaminy B₁₂, zatrucie glinem, infekcja lub stan zapalny, utrata krwi i hemoliza). Jeśli przyczyna nie zostanie ustalona, należy rozważyć

badanie szpiku, konieczne w diagnozowaniu PRCA.

Jeśli zdiagnozowana zostanie PRCA, należy natychmiast przerwać leczenie za pomocą Retacrit i rozważyć przeprowadzenie badań na obecność przeciwciał skierowanych przeciwko erytropoetynom. U tych pacjentów nie należy zamieniać leku na inny, ponieważ przeciwciała skierowane przeciwko erytropoetynom reagują krzyżowo z innymi erytropoetynami. Należy wykluczyć inne przyczyny PRCA i wszcząć odpowiednie leczenie.

Zaleca się regularną kontrolę liczby retikulocytów w celu wykrycia możliwego pojawienia się braku skuteczności u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerkową.

W pojedynczych przypadkach zaobserwowano hiperkaliemię. U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerkową korekta niedokrwistości może prowadzić do zwiększenia apetytu oraz zwiększonego przyjmowania potasu i białek. Może zająć konieczność okresowego dostosowania zaleceń dot. dializy, w celu zachowania stężenia mocznika, kreatyniny i potasu w żądanym przedziale.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek należy kontrolować stężenie elektrolitów w osoczu. Jeśli podczas leczenia wykryte zostanie wysokie (lub rosnące) stężenie potasu w osoczu, należy rozważyć przerwanie podawania erytropoetyny do czasu uzyskania normalizacji stężenia (skorygowania hiperkaliemii).

W związku ze zwiększeniem wartości hematokrytu w trakcie leczenia erytropoetyną, często niezbędne jest zwiększenie dawki heparyny podczas hemodializy. Nieodpowiednia dawka heparyny może prowadzić do niedrożności systemu dializacyjnego.

Informacje dostępne do tej chwili wskazują, że korekta niedokrwistości za pomocą erytropoetyny u pacjentów dorosłych z niewydolnością nerek, którzy jeszcze nie są poddawani dializie, nie powoduje zwiększenia tempa nasilania się niewydolności nerek.

Dorośli pacjenci z objawową niedokrwistością poddawani chemioterapii z powodu choroby nowotworowej

Podczas oceny, czy leczenie Retacrit jest odpowiednie (ryzyko konieczności poddania pacjenta transfuzji) u pacjentów poddawanych chemioterapii z powodu choroby nowotworowej, należy wziąć pod uwagę 2-3 tygodniowe opóźnienie między podaniem erytropoetyny a wywołanym erytropoetyną pojawieniem się krwinek czerwonych.

Należy ściśle monitorować stężenie hemoglobiny aż do chwili jego ustabilizowania, a później pomiary należy wykonywać okresowo. Jeśli szybkość zwiększania stężenia hemoglobiny przekracza 2 g/dl (1,25 mmol/l) na miesiąc, lub stężenie hemoglobiny przekracza 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy przeprowadzić dostosowanie dawkowania ściśle według wskazań wyszczególnionych w punkcie 4.2, w celu zminimalizowania zagrożenia powikłaniami zakrzepowymi (patrz punkt 4.2).

Ponieważ zaobserwowano zwiększoną częstość naczyniowych zdarzeń zakrzepowych (ang. TVE) u pacjentów z nowotworem, otrzymujących czynnik erytropoetynowy (patrz punkt 4.8), należy starannie zważyć to ryzyko i korzyści wynikające z leczenia Retacrit, szczególnie w przypadku pacjentów z nowotworem, u których ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowych jest podwyższone, np. z powodu otyłości lub naczyniowych zdarzeń zakrzepowych stwierdzonych w wywiadzie (np. zakrzepica żył głębokich lub zator tętnicy płucnej).

Pacjenci dorośli przygotowujący do zabiegu chirurgicznego z zastosowaniem autotransfuzji

Należy uwzględnić wszystkie specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności związane z procedurami przedoperacyjnymi autologicznych przetoczeń krwi, szczególnie z przetoczeniami uzupełniającymi ubytek krwi.

Działanie leku na rozwój nowotworu

Epoetyny są czynnikami wzrostu, które przede wszystkim stymulują wytwarzanie krwinek czerwonych. Receptory erytropoetyny mogą występować na powierzchni wielu różnych komórek nowotworowych. Podobnie jak przy wszystkich czynnikach wzrostu, istnieje obawa, że epoetyny mogą pobudzać wzrost różnych nowotworów złośliwych. W kilku kontrolowanych badaniach klinicznych nie wykazano, by epoetyny korzystnie wpływały na całkowite przeżycie lub zmniejszenie ryzyka rozwoju guza u pacjentów z niedokrwistością i z nowotworem.

W kilku kontrolowanych badaniach klinicznych, w których epoetyny podawane były chorym na różne typy częstych nowotworów, takie jak rak płaskonabłonkowy regionu głowy i szyi, rak płuca oraz rak sutka, obserwowano niewyjaśniony wzrost śmiertelności.

W kontrolowanych badaniach klinicznych zastosowanie epoetyny alfa i innych czynników pobudzających erytropoezę wykazano:

- skrócenie czasu do progresji raka u pacjentów z zaawansowanym rakiem regionu głowy i szyi leczonych radioterapią przy podawaniu leku do uzyskania stężenia docelowego hemoglobiny przekraczającego 14 g/dl (8,7 mmol/l),
- skrócenie całkowitego przeżycia i zwiększenie liczby zgonów związane z progresją choroby po 4 miesiącach u pacjentów z rakiem piersi z przerzutami leczonych chemioterapią przy podawaniu leku do uzyskania stężenia docelowego hemoglobiny przekraczającego 12 - 14 g/dl (7,5 - 8,7 mmol/l),
- zwiększenie ryzyka zgonu przy podawaniu leku do uzyskania stężenia docelowego hemoglobiny 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacjentów z aktywnym nowotworem złośliwym nie leczonym chemioterapią ani radioterapią. W tej populacji pacjentów nie ma wskazań do stosowania czynników pobudzających erytropoezę.

Biorąc pod uwagę powyższe kwestie, w niektórych sytuacjach preferowaną metodą leczenia niedokrwistości u pacjentów z rakiem powinna być transfuzja krwi. Decyzję o zastosowaniu rekombinowanej erytropoetyny należy podjąć po ocenie korzyści i ryzyka dla danego pacjenta, a także biorąc pod uwagę konkretny kontekst kliniczny. Czynniki, które należy rozważyć w tej ocenie, obejmują rodzaj nowotworu i jego stopień zaawansowania, nasilenie niedokrwistości, przewidywaną długość życia, środowisko, w którym pacjent jest leczony oraz preferencje pacjenta (patrz punkt 5.1).

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Brak dowodów potwierdzających wpływ erytropoetyny na metabolizm innych produktów leczniczych. Istnieje jednak możliwość interakcji z innymi produktami leczniczymi, ponieważ cyklosporyna wiązana jest przez erytrocyty. Jeśli erytropoetyna stosowana jest równocześnie z cyklosporyną, należy kontrolować stężenie cyklosporyny we krwi pacjenta i dostosować dawki cyklosporyny odpowiednio do wzrastających wartości hematokrytu.

Brak danych wskazujących na interakcję pomiędzy epoetyną alfa i G-CSF (czynnik stymulujący powstawanie granulocytów) lub GM-CSF (czynnik stymulujący powstawanie granulocytów i makrofagów) pod względem różnicowania hematologicznego lub proliferacji komórek guza uzyskanych drogą biopsji, ocenianych w badaniach *in vitro*.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Nie przeprowadzono odpowiednich, dobrze kontrolowanych badań u kobiet ciężarnych. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). W związku z tym, erytropoetynę należy stosować w okresie ciąży i laktacji jedynie wtedy, kiedy potencjalne korzyści związane z podawaniem leku przeważają nad ryzykiem dla płodu.

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

Retacrit nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Retacrit jest biologicznym produktem leczniczym. Dane uzyskane w badaniach klinicznych nad Retacrit są zgodne z profilem bezpieczeństwa innych erytropoetyn dopuszczonych do użytku. Na podstawie wyników badań klinicznych nad innymi erytropoetynami dopuszczonymi do użytku, szacuje się, że u około 8% pacjentów leczonych erytropoetyną wystąpią objawy niepożądane. Objawy niepożądane podczas leczenia erytropoetyną obserwuje się głównie u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek lub z chorobą nowotworową i są to najczęściej: zależne od dawki podwyższenie ciśnienia tętniczego krwi oraz bóle głowy. Może wystąpić przełom nadciśnieniowy z objawami typu encefalopatii. Należy zwrócić uwagę na nagłe kłujące bóle głowy o typie migreny, które mogą być sygnałem ostrzegawczym.

U pacjentów otrzymujących leki erytropoetyczne, opisywano zakrzepowe zdarzenia naczyniowe, takie jak niedokrwienie mięśnia sercowego, zawał serca, epizody naczyniomózgowe (krwotok mózgowy i udar mózgu), przemijające napady niedokrwienne, zakrzepica żył głębokich, zakrzepica tętnicza, zatory płucne, tętniaki, zakrzepica naczyń siatkówki i wykrzepianie w sztucznej nerce.

Erytroblastopenia (PRCA) zależna od przeciwciał była opisywana po miesiącach lub latach leczenia epoetyną alfa. U większości tych pacjentów stwierdzono przeciwciała przeciwko erytropoetynom (patrz punkty 4.3 i 4.4).

W tym punkcie częstość występowania działań niepożądanych zdefiniowano następująco: bardzo często ($>1/10$); często ($>1/100$ do $<1/10$); niezbyt często ($>1/1000$ do $<1/100$); rzadko ($>1/10\ 000$ do $<1/1000$); bardzo rzadko ($<1/10\ 000$); częstość nieznana (nie można ocenić częstości na podstawie dostępnych danych);

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo rzadko	Małopłytkowość (patrz punkt 4.4)
	Nie znana	Erytroblastopenia zależna od przeciwciał (PRCA)
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Reakcje nadwrażliwości
	Bardzo rzadko	Reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Zawroty głowy (u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek), ból głowy (u pacjentów z nowotworami)
	Często	Zawroty głowy (u pacjentów z nowotworami), ból głowy (u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek), udar mózgu
	Niezbyt często	Krwotok mózgowy
	Nie znana	Zawał mózgu, przemijające napady niedokrwienne, encefalopatia z powodu przełomu nadciśnieniowego
Zaburzenia oka	Nie znana	Zakrzepica naczyń siatkówki
Zaburzenia serca	Nie znana	Niedokrwienie mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe	Często	Zakrzepica żył głębokich (u pacjentów z nowotworami)
	Nie znana	Tętniaki, zakrzepica naczyń tętniczych, zakrzepica żył głębokich (u pacjentów z

		przewlekłą niewydolnością nerek), przełom nadciśnieniowy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Zator płucny (u pacjentów z nowotworami)
	Nie znana	Zator płucny (u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Nieswoiste wysypki skórne
	Bardzo rzadko	Obrzęk naczynioruchowy
	Nie znana	Świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból stawów (u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek)
	Często	Ból stawów (u pacjentów z nowotworami)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Objawy podobne do grypy (u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek), osłabienie (u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek), uczucie zmęczenia (u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek)
	Często	Objawy podobne do grypy (u pacjentów z nowotworami), osłabienie (u pacjentów z nowotworami), uczucie zmęczenia (u pacjentów z nowotworami)
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Często	Zakrzepy powstające w sztucznej nerce

Pacjenci dorośli i pediatryczni poddawani hemodializie, pacjenci dorośli poddawani dializie otrzewnowej i pacjenci dorośli z niewydolnością nerek nie poddawani jeszcze dializoterapii

Najczęstszym działaniem niepożądanym podczas leczenia epoetyną alfa jest zależne od dawki zwiększenie ciśnienia tętniczego lub nasilenie istniejącego nadciśnienia. Zwiększenie ciśnienia tętniczego można kontrolować lekami. Ponadto zaleca się monitorowanie ciśnienia tętniczego, szczególnie na początku leczenia. W pojedynczych przypadkach u pacjentów z prawidłowym lub niskim ciśnieniem tętniczym krwi obserwowano również następujące reakcje: przełom nadciśnieniowy z objawami typu encefalopatii (np. bóle głowy i stan splątania) i uogólnione drgawki toniczno-kloniczne, wymagające natychmiastowej opieki lekarskiej i intensywnej opieki medycznej. Należy zwrócić szczególną uwagę na nagłe kłujące bóle głowy o typie migreny, które mogą być sygnałem ostrzegawczym.

Mogą powstawać zakrzepy w obrębie przetoki tętniczo-żylniej, zwłaszcza u pacjentów z tendencją do hipotonii lub z powikłaniami przetoki tętniczo-żylniej (np. zwężenia, tętniaki, itd.). U tych pacjentów zaleca się wczesną kontrolę przetoki i profilaktykę przeciwzakrzepową, np. przez podawanie kwasu acetylosalicylowego.

Pacjenci dorośli z nowotworem i objawową niedokrwistością leczeni chemioterapią

U pacjentów leczonych epoetyną alfa może wystąpić nadciśnienie tętnicze, więc należy ściśle kontrolować stężenie hemoglobiny i ciśnienie tętnicze krwi.

U pacjentów otrzymujących leki erytropoetyczne obserwowano zwiększoną częstość występowania zakrzepowych zdarzeń naczyniowych (patrz punkt 4.4 i punkt 4.8 - Ogólne).

Pacjenci przygotowani do zabiegów chirurgicznych

Niezależnie od leczenia erytropoetyną, u pacjentów poddawanych zabiegowi chirurgicznemu mogą wystąpić powikłania zakrzepowe i naczyniowe, szczególnie u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego po wielokrotnych zabiegach upuszczania krwi. Dlatego u takich pacjentów należy przeprowadzić rutynowe przetoczenie uzupełniające ubytek krwi.

U pacjentów z wyjściowym stężeniem hemoglobiny > 13 g/dl nie można wykluczyć, że leczenie produktem Retacrit może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem naczyniowych zdarzeń zakrzepowych w okresie pooperacyjnym.

4.9 Przedawkowanie

Przedział terapeutyczny erytropoetyny jest bardzo szeroki. Przedawkowanie erytropoetyny może wywołać skutki będące przedłużeniem skutków farmakologicznych hormonu. Można dokonać upuszczenia krwi w razie zbyt wysokiego stężenia hemoglobiny. Należy zapewnić dodatkową opiekę wspomagającą w razie konieczności.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w niedokrwistości, erytropoetyna
Kod ATC: B03XA01

Retacrit jest biopodobnym produktem leczniczym. Szczegółowe informacje są dostępne na stronie internetowej European Medicines Agency: <http://www.ema.europa.eu>.

Erytropoetyna jest glikoproteiną, która – jako czynnik stymulujący mitozę oraz hormon odpowiedzialny za różnicowanie się komórek – pobudza tworzenie się erytrocytów z komórek prekursorowych przedziału hemocytoblastu.

Pozorna masa cząsteczkowa erytropoetyny wynosi 32 000 – 40 000 daltonów. Część białkowa cząsteczki odpowiada za ok. 58% całkowitej masy cząsteczkowej i składa się ze 165 aminokwasów. Cztery łańcuchy węglowodanowe łączą się z białkiem przez trzy wiązania N-glikozydowe i jedno wiązanie O-glikozydowe. Epoetyna zeta ma identyczną sekwencję aminokwasów i skład węglowodanowy jak endogenna ludzka erytropoetyna, izolowana z moczu chorych na niedokrwistość.

Skuteczność biologiczną erytropoetyny wykazano w wielu modelach zwierzęcych *in vivo* (na szczurach zdrowych i z niedokrwistością oraz na myszach z polycytemią). Po podaniu erytropoetyny zwiększa się liczba erytrocytów, stężenie hemoglobiny i liczba retikulocytów, a także zwiększa się wbudowywanie żelaza ^{59}Fe .

In vitro, po inkubacji z erytropoetyną, wykazano zwiększenie wbudowywania ^3H -tymidyny do erytroidalnych komórek jądrzastych śledziony (w hodowli komórek śledziony mysiej). W badaniach na hodowlach komórek szpiku ludzkiego można było wykazać, że erytropoetyna swoiście pobudza wytwarzanie krwinek czerwonych i nie wywiera wpływu na powstawanie krwinek białych. Nie było możliwe wykazanie, aby erytropoetyna działała cytotoksycznie na komórki szpiku kostnego.

Jak w przypadku innych krwiotwórczych czynników wzrostu, wykazano *in vitro* pobudzające właściwości erytropoetyny wobec komórek śródbłonna.

721 pacjentów chorych na nowotwór, otrzymujących chemioterapię bez platyny objęto trzema badaniami kontrolowanymi placebo, w tym 389 pacjentów ze złośliwymi nowotworami hematologicznymi (221 – szpiczak mnogi, 144 – chłoniak nieziarniczy i 24 inne złośliwe nowotwory hematologiczne) oraz 332 pacjentów z nowotworami litymi (172 – nowotwory piersi, 64 – nowotwory

ginekologiczne, 23 – nowotwory płuc, 22 – nowotwory prostaty, 21 – nowotwory żołądkowo-jelitowe i 30 innych odmian nowotworów). Dwa duże badania otwarte objęły 2697 pacjentów chorych na nowotwory i otrzymujących chemioterapię bez platyny, w tym 1895 z nowotworami litymi (683 – nowotwory piersi, 260 – nowotwory płuc, 174 – nowotwory ginekologiczne, 300 – nowotwory żołądkowo-jelitowe i 478 innych odmian nowotworów) i 802 pacjentów z nowotworami hematologicznymi.

Prospektywne, randomizowane, kontrolowane placebo badanie, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby na 375 pacjentach z niedokrwistością, chorych na różne formy nowotworów (z wyjątkiem nowotworów złośliwych pochodzenia szpikowego) wykazało znaczącą redukcję następstw związanych z niedokrwistością (np. zmęczenie, obniżenie energii oraz ruchliwości), mierzonych za pomocą następujących instrumentów i skal: ogólna skala Funkcjonalnej Oceny Leczenia Nowotworów - Niedokrwistość (ang. FACT-An), podskala FACT-An - Osłabienie oraz Liniowa Skala Analogowa Nowotworów (ang. CLAS). Dwa inne, mniejsze badania randomizowane i kontrolowane placebo nie wykazały znaczącej poprawy parametrów jakości życia, odpowiednio, na skalach EORTC-QLQ-C30 oraz CLAS.

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

Przeżywalność i progresję nowotworu badano w pięciu kontrolowanych badaniach klinicznych obejmujących 2833 pacjentów, z czego cztery badania prowadzono metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolą stosującą placebo, natomiast jedno badanie było badaniem otwartym. Badania obejmowały zarówno pacjentów leczonych chemioterapią (dwa badania) jak i oceniały populację pacjentów, u których nie ma wskazań do stosowania czynników pobudzających erytropoezę: niedokrwistość u pacjentów z nowotworem nieotrzymujących chemioterapii i pacjenci z nowotworem głowy i szyi leczeni radioterapią. Docelowe stężenie hemoglobiny w dwóch badaniach wynosiło > 13 g/dl; w pozostałych trzech badaniach wynosiło 12 - 14 g/dl. W badaniu otwartym nie wykazano różnicy pod względem całkowitej przeżywalności pacjentów leczonych rekombinowaną erytropoetyną ludzką w porównaniu do grupy kontrolnej. W czterech badaniach kontrolowanych placebo, współczynnik ryzyka dla całkowitego przeżycia mieścił się w zakresie od 1,25 do 2,47 na korzyść grup kontrolnych. Badania te wykazały stały, niewyjaśniony, statystycznie istotny wzrost śmiertelności u pacjentów z niedokrwistością związaną z różnymi częstymi nowotworami, którzy byli leczeni rekombinowaną erytropoetyną ludzką, w porównaniu do grupy kontrolnej. Wyniki dotyczące całkowitego przeżycia w tych badaniach nie mogły zostać w zadowalający sposób wyjaśnione różnicami w częstości zakrzepicy i związanych z nią powikłań pomiędzy chorymi otrzymującymi rekombinowaną erytropoetyną ludzką a grupą kontrolną.

Dokonano również systematycznego przeglądu obejmującego ponad 9000 pacjentów z nowotworem, uczestniczących w 57 badaniach klinicznych. Metaanaliza danych dotyczących łącznego przeżycia wykazała wartość punktu estymacji ryzyka względnego równą 1,08 na korzyść grupy kontrolnej (95% CI: 0,99, 1,18; 42 badania i 8167 pacjentów). U pacjentów leczonych rekombinowaną erytropoetyną ludzką stwierdzono zwiększone ryzyko względne występowania zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (RR 1,67, 95% CI: 1,35, 2,06, 35 badań i 6769 pacjentów). Zwiększone ryzyko występowania zdarzeń zakrzepowo-zatorowych obserwowano u pacjentów z nowotworem leczonych rekombinowaną erytropoetyną ludzką, przy czym nie można wykluczyć niekorzystnego wpływu na całkowite przeżycie. Zakres, w jakim wyniki te mogą dotyczyć podawania rekombinowanej erytropoetyny ludzkiej pacjentom z nowotworem leczonym chemioterapią, w celu uzyskania stężeń hemoglobiny poniżej 13 g/dl, pozostaje niejasny, ponieważ oceniane dane obejmowały tylko kilku pacjentów z taką charakterystyką kliniczną.

Przeprowadzono również analizę u ponad 13 900 pacjentów z rakiem (leczonych chemioterapią, radioterapią, chemioradioterapią lub nie leczonych), którzy uczestniczyli w 53 kontrolowanych badaniach klinicznych różnych epoetyn. Metaanaliza danych dotyczących całkowitego czasu przeżycia wykazała estymację punktową współczynnika ryzyka 1,06 na korzyść kontroli (95% CI: 1,00, 1,25; 53 badania i 13 933 pacjentów), podczas gdy u pacjentów z rakiem leczonych

chemioterapią współczynnik ryzyka całkowitego przeżycia wynosił 1.04 (95% CI: 0,97, 1,11; 38 badań i 10 441 pacjentów). U pacjentów z rakiem leczonych rekombinowaną ludzką erytropoetyną, metaanaliza wykazała również spójnie znaczące zwiększenie względnego ryzyka zdarzeń zakrzepowozatorowych (patrz punkt 4.4).

W randomizowanym badaniu klinicznym, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną stosującą placebo, u 4038 pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek i cukrzycą typu 2., nie poddawanych dializie, oraz ze stężeniem hemoglobiny ≤ 11 g/dL, podawano darbopoetynę alfa w celu osiągnięcia docelowego stężenia hemoglobiny 13 g/dL lub placebo (patrz punkt 4.4). W tym badaniu nie osiągnięto żadnego pierwszorzędowego celu, jakim było wykazanie zmniejszenia ryzyka zgonów z wszystkich przyczyn, chorobowości sercowo-naczyniowej lub schyłkowej choroby nerek (ESRD, ang. *End Stage Renal Disease*). Analiza pojedynczych składowych złożonych punktów końcowych wykazała następujące wartości współczynnika ryzyka (HR, ang. *Hazard Ratio*) (95% CI): zgon 1,05 (od 0,92 do 1,21), udar mózgu 1,92 (od 1,38 do 2,68), zastoinowa niewydolność serca (CHF, ang. *Congestive Heart Failure*) 0,89 (od 0,74 do 1,08), zawał serca (MI, ang. *Myocardial Infarction*) 0,96 (od 0,75 do 1,23), hospitalizacja z powodu niedokrwienia mięśnia serca 0,84 (od 0,55 do 1,27), schyłkowa choroba nerek (ESRD) 1,02 (od 0,87 do 1,18).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Podawanie dożylnie

Pomiar erytropoetyny po wielokrotnym podaniu dożylnym wykazał okres półtrwania równy w przybliżeniu 4 godziny u zwykłych ochotników, oraz nieco przedłużony okres półtrwania u pacjentów z niewydolnością nerek, równy około 5 godzin. U dzieci obserwowano okres półtrwania równy około 6 godzin.

Podawanie podskórne

Po wstrzyknięciu podskórnym, stężenia erytropoetyny w surowicy są znacznie niższe, niż stężenia osiągane po wstrzyknięciu dożylnym. Stężenia te powoli rosną i osiągają wartość szczytową między 12 i 18 godziną po podaniu dawki. Wartość szczytowa zawsze jest znacznie niższa od wartości szczytowej osiąganej przez podawanie dożylnie (ok. 1/20 tej wartości). Nie występuje nagromadzenie. Stężenia pozostają takie same, bez względu na to, czy pomiar został wykonany 24 godziny po pierwszym wstrzyknięciu, czy 24 godziny po ostatnim wstrzyknięciu.

Trudno ocenić okres półtrwania dla podawania podskórnego. Szacuje się go na 24 godziny. Biodostępność erytropoetyny podawanej podskórnie jest znacznie niższa i wynosi w przybliżeniu 20% w porównaniu do podania dożylnego.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W niektórych przedklinicznych badaniach toksykologicznych na psach i szczurach, ale nie na małpach, leczenie erytropoetyną wiązało się z podklinicznym zwłóknieniem szpiku kostnego (zwłóknienie szpiku kostnego jest znanym powikłaniem przewlekłej niewydolności nerek u ludzi i może być związane z wtórną nadczynnością przytarczyc lub z nieznanymi czynnikami. Częstość występowania zwłóknienia szpiku kostnego nie zwiększyła się w badaniu pacjentów poddawanych hemodializie, których leczono erytropoetyną przez 3 lata, w porównaniu z grupą kontrolną pacjentów poddawanych dializie, którzy nie byli leczeni erytropoetyną).

Badania na zwierzętach wykazały, że erytropoetyna zmniejsza masę płodu, opóźnia kostnienie i zwiększa śmiertelność płodów, gdy podawana jest w dawkach tygodniowych, przekraczających w przybliżeniu 20-krotnie zalecaną dla ludzi dawkę tygodniową. Zmiany te interpretowane są jako wtórne wobec zmniejszonego przyrostu masy ciała matki.

Erytropoetyna nie powodowała żadnych zmian w badaniach mutagenności kultur komórek bakteryjnych i komórek ssaków, ani w teście mikrojąderekowym przeprowadzanym *in vivo* na myszach. Nie przeprowadzono długotrwałych badań działania rakotwórczego. Istnieją w literaturze sprzeczne doniesienia, dotyczące możliwości działania erytropoetyny jako istotnego czynnika

prolifracji nowotworów. Doniesienia te opierają się na wynikach badanych *in vitro* próbek nowotworów ludzkich, ale ich znaczenie kliniczne jest niepewne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Disodu fosforan dwuwodny
Sodu diwodorofosforan dwuwodny
Sodu chlorek
Wapnia chlorek dwuwodny
Polisorbat 20
Glicyna
Leucyna
Izoleucyna
Treonina
Kwas glutaminowy
Feniloalanina
Woda do wstrzykiwań
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)
Kwas solny (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności, produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.
Przechowywać ampułkostrzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.
W celu ambulatoryjnego podawania leku pacjent może wyjąć produkt z lodówki i przechowywać go w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez jeden okres nie dłuższy niż 3 dni.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułkostrzykawka ze szkła typu I z zamocowaną na stałe stalową igłą i powlekaną teflonem końcówką tłoka.

Każda ampułkostrzykawka zawiera 1,0 ml roztworu do wstrzykiwań.

Każde opakowanie zawiera 1 lub 6 ampułkostrzykawk.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Instrukcje stosowania Retacrit:

1. Po wyjęciu z opakowania konturowego (blistra) jednej ampułkostrzykawki, należy sprawdzić czy roztwór jest przezroczysty, bezbarwny i bez widocznych cząstek.
2. Zdjąć kapturek ochronny z igły strzykawki i usunąć powietrze ze strzykawki i z igły przez ustawienie strzykawki w pozycji pionowej i delikatne naciśnięcie tłoka w górę.

3. Strzykawka jest teraz gotowa do użycia.

Nie wolno używać Retacrit, jeśli:

- blister nie jest szczelny lub został w jakikolwiek sposób uszkodzony
- roztwór nie jest bezbarwny lub zawiera widoczne cząstki
- roztwór wyciekł z ampułkostrzykawki lub wewnątrz blistra widoczne są skropliny
- istnieje możliwość, że był przez pomyłkę zamrożony

Produkt przeznaczony jest wyłącznie do jednorazowego użycia.

Nie wstrząsać.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Hospira UK Limited
Queensway
Royal Leamington Spa
Warwickshire
CV31 3RW
Wielka Brytania

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

EU/1/07/431/015
EU/1/07/431/016

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

18/12/2007

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Retacrit 20000 j.m./0,5 ml – roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ampułkostrzykawka z 0,5 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 20000 jednostek międzynarodowych (j.m.) epoetyny zeta* (rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny). Roztwór zawiera 40000 j.m. epoetyny zeta na ml.

* Wytwarzana metodą rekombinacji DNA w liniach komórkowych CHO (*Chinese Hamster Ovary*).

Substancja pomocnicza:

Każda ampułkostrzykawka zawiera 0,25 mg fenyloalaniny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce.

Przezroczysty, bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie objawowej niedokrwistości związanej z przewlekłą niewydolnością nerek u pacjentów dorosłych i dzieci:
 - Leczenie niedokrwistości związanej z przewlekłą niewydolnością nerek (niedokrwistość w chorobach nerek) u pacjentów dorosłych i dzieci, poddawanych hemodializie, oraz u pacjentów dorosłych poddawanych dializie otrzewnowej (patrz punkt 4.4).
 - Leczenie ciężkiej niedokrwistości pochodzenia nerkowego z towarzyszącymi objawami klinicznymi u pacjentów dorosłych z niewydolnością nerek, nie poddawanych jeszcze dializie (patrz punkt 4.4).
- Leczenie niedokrwistości i zmniejszenie wymogów transfuzyjnych u otrzymujących chemioterapię pacjentów dorosłych z nowotworami litymi, złośliwym chłoniakiem lub szpiczakiem mnogim, narażonych na transfuzję według oceny ogólnego stanu pacjenta (np. stan układu sercowo-naczyniowego, niedokrwistość przed rozpoczęciem chemioterapii).
- Retacrit można wykorzystać do zwiększenia liczby autologicznych krwinek czerwonych u pacjentów przygotowywanych do zabiegu chirurgicznego z zastosowaniem autotransfuzji. W tym wskazaniu należy koniecznie rozważyć stosunek korzyści do ryzyka powikłań zakrzepowozatorowych. Leczenie wskazane jedynie u pacjentów z umiarkowaną niedokrwistością (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).
- Retacrit można stosować w celu zmniejszenia narażenia na przetoczenia krwi allogenicznej u dorosłych pacjentów bez niedoboru żelaza przed dużymi operacjami ortopedycznymi w trybie planowym, z wysokim ryzykiem powikłań po przetoczeniu krwi. Zastosowanie leku należy ograniczyć do chorych z umiarkowaną niedokrwistością (np. Hb 10-13 g/dl lub 6,2-8,1 mmol/l), w przypadku możliwości dokonania przetoczenia krwi autologicznej oraz przy przewidywanej umiarkowanej utracie krwi (od 900 do 1800 ml).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie za pomocą Retacrit musi być nadzorowane przez lekarzy posiadających doświadczenie w leczeniu pacjentów z wyżej podanymi wskazaniami.

Sposób podawania

– Leczenie objawowej niedokrwistości związanej z przewlekłą niewydolnością nerek u pacjentów dorosłych i dzieci:

Retacrit należy podawać podskórnie lub dożylnie.

Docelowe stężenie hemoglobiny mieści się w przedziale od 10 do 12 g/dl (6,2 - 7,5 mmol/l), z wyjątkiem dzieci, dla których stężenie hemoglobiny powinno się mieścić w przedziale od 9,5 do 11 g/dl (5,9-6,8 mmol/l). Nie należy przekraczać górnej granicy docelowego stężenia hemoglobiny.

Objawy i następstwa niedokrwistości mogą różnić się w zależności od wieku, płci i ogólnego nasilenia choroby; wymagane jest przeprowadzenie przez lekarza oceny przebiegu choroby i stanu klinicznego danego pacjenta. Retacrit należy podawać drogą podskórną lub dożylną do zwiększenia stężenia hemoglobiny nie przekraczając 12 g/dl (7,5 mmol/l). Ze względu na zmienność między poszczególnymi pacjentami, sporadycznie u poszczególnych pacjentów można obserwować uzyskanie stężenia powyżej lub poniżej docelowego stężenia hemoglobiny. Zmienność stężenia hemoglobiny należy korygować poprzez dostosowanie dawki, z uwzględnieniem docelowego zakresu stężeń od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Należy unikać utrzymywania stężenia hemoglobiny na poziomie ponad 12 g/dl (7,5 mmol/l); wskazówki dotyczące właściwej modyfikacji dawki przy wstąpieniu stężeń hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l) podano poniżej. Należy unikać zwiększania stężenia hemoglobiny o ponad 2 g/dl (1,25 mmol/l) w okresie czterech tygodni. Jeśli do tego dojdzie, należy odpowiednio zmodyfikować dawkę, zgodnie z podanymi zaleceniami.

Należy ściśle monitorować pacjentów, aby zapewnić, że do kontroli objawów niedokrwistości stosowana jest najmniejsza zatwierdzona dawka Retacrit.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek i klinicznie oczywistym niedokrwieniem mięśnia sercowego lub zastoinową niewydolnością serca, podtrzymywane stężenie hemoglobiny nie powinno przekroczyć górnej granicy docelowego stężenia hemoglobiny.

Pacjenci dorośli poddawani hemodializie

Retacrit należy podawać podskórnie lub dożylnie.

Leczenie składa się z dwóch faz:

1. Faza korygowania: 50 j.m./kg mc. 3 razy w tygodniu. Gdy konieczne jest dostosowanie dawki, należy ją dostosowywać w interwałach długości co najmniej czterech tygodni. W każdym kroku zwiększenie lub zmniejszenie dawki powinno wynosić 25 j.m./kg mc. 3 razy w tygodniu.
2. Faza podtrzymywania: Dostosowanie dawkowania w celu utrzymania stężenia hemoglobiny na żądanym stężeniu: hemoglobina (Hb) między 10 i 12 g/dl [6,2-7,5 mmol/l]. Zalecana całkowita dawka tygodniowa: między 75 a 300 j.m./kg mc..

Dostępne dane kliniczne wskazują, że pacjenci z bardzo niskim początkowym stężeniem hemoglobiny (<6 g/dl lub < 3,75 mmol/l) mogą wymagać wyższych dawek podtrzymujących, niż pacjenci, u których początkowa niedokrwistość nie była tak ciężka (hemoglobina > 8 g/dl lub > 5 mmol/l).

Dzieci poddawane hemodializie

Leczenie składa się z dwóch faz:

1. Faza korygowania: 50 j.m./kg mc 3 razy w tygodniu, podawane drogą dożylną. Gdy konieczne jest dostosowanie dawki, należy ją dostosowywać w krokach po 25 j.m./kg

mc, 3 razy w tygodniu, w interwałach długości co najmniej czterech tygodni, do osiągnięcia pożądanej wartości docelowej.

2. Faza podtrzymywania: Dostosowanie dawkowania w celu utrzymania stężenia hemoglobiny na żądanym stężeniu: hemoglobina (Hb) między 9,5 i 11 g/dl [5,9-6,8 mmol/l].

Zwykle dzieci i osoby dorastające o masie ciała poniżej 30 kg wymagają większych dawek podtrzymujących, niż dzieci o masie ciała powyżej 30 kg i dorośli. Poniższe dawki podtrzymujące były stosowane w trakcie badań klinicznych po 6 miesiącach leczenia.

	Dawka (j.m./kg podawana 3 razy w tygodniu)	
Masa ciała (kg)	Mediana	Zwykła dawka podtrzymująca:
< 10	100	75-150
10-30	75	60-150
> 30	33	30-100

Dostępne dane kliniczne wskazują, że pacjenci z bardzo niskim początkowym stężeniem hemoglobiny (<6,8 g/dl lub < 4,25 mmol/l) mogą wymagać wyższych dawek podtrzymujących, niż pacjenci, u których początkowe stężenie hemoglobiny było wyższe od 6,8 g/dl lub 4,25 mmol/l.

Dorośli pacjenci poddawani dializie otrzewnowej

Retacrit należy podawać podskórnie lub dożylnie.

Leczenie składa się z dwóch faz:

1. Faza korygowania: Dawka początkowa: 50 j.m./kg mc. 2 razy w tygodniu.
2. Faza podtrzymywania: Dostosowanie dawkowania w celu utrzymania stężenia hemoglobiny na żądanym stężeniu: hemoglobina (Hb) między 10 i 12 g/dl [6,2-7,5 mmol/l]. Dawka podtrzymująca między 25 i 50 j.m./kg mc, podawana 2 razy w tygodniu w 2 równych dawkach.

- *Pacjenci dorośli z niewydolnością nerek jeszcze nie leczeni dializą*

Retacrit należy podawać podskórnie lub dożylnie.

Leczenie składa się z dwóch faz:

1. Faza korygowania: Dawka początkowa 50 j.m./kg mc. podawana 3 razy w tygodniu, po której w razie konieczności następuje zwiększenie dawki w krokach po 25 j.m./kg mc. (3 razy w tygodniu), aż do osiągnięcia pożądanej wartości docelowej (zwiększenie należy przeprowadzić w interwałach długości co najmniej czterech tygodni).
2. Faza podtrzymywania: Dostosowanie dawkowania w celu utrzymania stężenia hemoglobiny na żądanym stężeniu: hemoglobina (Hb) między 10 i 12 g/dl [6,2-7,5 mmol/l]. Dawka podtrzymująca między 17 i 33 j.m./kg mc. podawana 3 razy w tygodniu.

Nie wolno podawać dawki większej niż 200 j.m./kg mc., 3 razy na tydzień.

- *Leczenie pacjentów z niedokrwistością w przebiegu chemioterapii*

U pacjentów z niedokrwistością (tj. stężenie hemoglobiny ≤ 10 g/dl (6.2 mmol/l) Retacrit należy podawać drogą podskórną. Objawy i następstwa niedokrwistości mogą różnić się w zależności od wieku, płci i ogólnego nasilenia choroby; wymagane jest przeprowadzenie przez lekarza oceny przebiegu choroby i stanu klinicznego danego pacjenta.

Ze względu na zmienność między poszczególnymi pacjentami, sporadycznie u poszczególnych pacjentów można obserwować uzyskanie stężenia powyżej lub poniżej docelowego stężenia hemoglobiny. Zmienność stężenia hemoglobiny należy korygować poprzez dostosowanie dawki, z uwzględnieniem docelowego zakresu stężeń od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać utrzymywania stężenia hemoglobiny na poziomie ponad 12 g/dl (7,5 mmol/l); wskazówki dotyczące właściwej modyfikacji dawki przy wstąpieniu stężeń hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l) podano poniżej. Należy unikać zwiększania stężenia hemoglobiny o ponad 2 g/dl (1,25 mmol/l) w okresie czterech tygodni. Jeśli do tego dojdzie, należy odpowiednio zmodyfikować dawkę, zgodnie z podanymi zaleceniami.

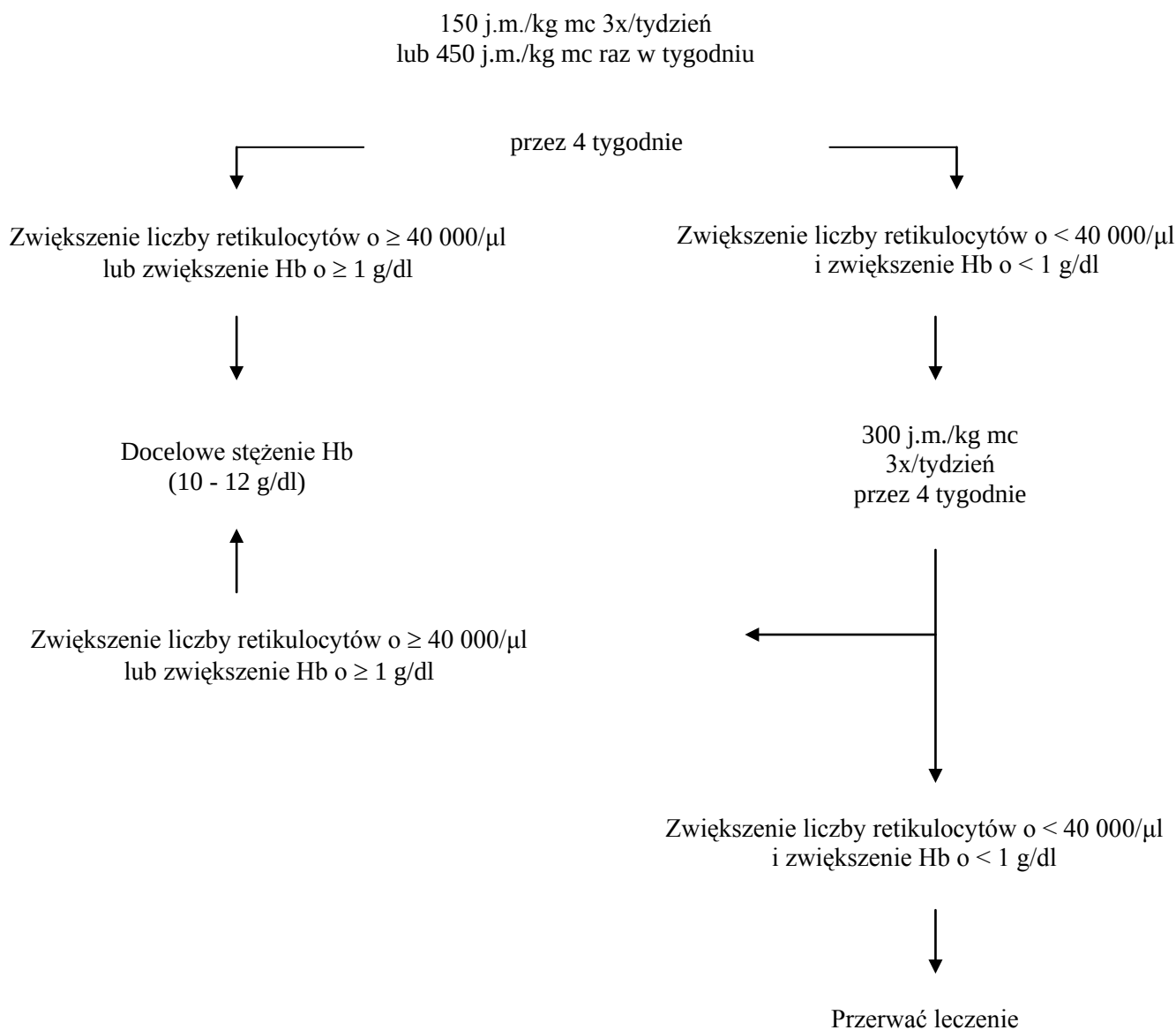
Należy ściśle monitorować pacjentów, aby zapewnić, że do kontroli objawów niedokrwistości stosowana jest najmniejsza zatwierdzona dawka Retacrit.

Leczenie Retacrit należy kontynuować przez miesiąc po zakończeniu chemioterapii.

Dawka początkowa wynosi 150 j.m./kg mc. ciała, podawana podskórnie 3 razy w tygodniu. Alternatywnie, Retacrit można podawać podskórnie raz w tygodniu w dawce początkowej 450 j.m./kg.

Jeśli po 4 tygodniach leczenia stężenie hemoglobiny wzrosło o co najmniej 1 g/dl (0,62 mmol/l) lub zwiększa się liczba retikulocytów o $\geq 40\,000$ komórek/ μ l ponad wartość wyjściową, dawka powinna pozostać na stężenie 150 j.m./kg podawanych 3 razy w tygodniu, lub na stężenie 450 j.m./kg raz w tygodniu. Jeśli zwiększenie stężenia hemoglobiny jest mniejsze niż 1 g/dl ($< 0,62$ mmol/l) a liczba retikulocytów wzrosła o mniej niż 40 000 komórek/ μ l ponad wartość wyjściową, należy zwiększyć dawkę do 300 j.m./kg mc. podawanych 3 razy w tygodniu. Jeśli po kolejnych 4 tygodniach podawania 300 j.m./kg mc. 3 razy w tygodniu stężenie hemoglobiny wzrosło o 1 g/dl (0,62 mmol/l) albo więcej, lub liczba retikulocytów powyżej wzrosła o 40 000 komórek/ μ l lub więcej, dawka powinna pozostać na stężenie 300 j.m./kg podawanych 3 razy w tygodniu. Jeśli jednak stężenie hemoglobiny zwiększy się o mniej niż 1 g/dl ($< 0,62$ mmol/l), zaś liczba retikulocytów wzrosła o mniej niż 40 000 komórek/ μ l ponad wartość wyjściową, uzyskanie odpowiedzi jest mało prawdopodobne i należy przerwać podawanie leku.

Zalecany sposób dawkowania przedstawia poniższy schemat:



Po osiągnięciu celu terapeutycznego u danego pacjenta należy zmniejszyć dawkę o 25% do 50%, aby utrzymać stężenie hemoglobiny na tym poziomie. Należy rozważyć odpowiednie dostosowanie wielkości dawki.

Dostosowanie dawki

Przy szybkości zwiększania stężenia hemoglobiny większej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) w ciągu miesiąca, należy zmniejszyć dawkę Retacrit o ok. 25 do 50%. Jeśli stężenie hemoglobiny przewyższa 12 g/dl (7,5 mmol/l), leczenie należy przerwać, póki stężenie nie spadnie do 12 g/dl (7,5 mmol/l) lub niżej, a następnie podjąć ponownie leczenie podając dawkę Retacrit o 25% niższą od poprzedniej dawki.

– Leczenie pacjentów dorosłych zakwalifikowanych do zabiegu chirurgicznego z zastosowaniem autotransfuzji

Retacrit należy podawać drogą dożylną.

W przypadku pobierania krwi, Retacrit należy podać po zakończeniu procedury pobierania krwi.

Pacjenci z łagodną niedokrwistością (wartość hematokrytu 33-39%), wymagającą wcześniejszego podania 4 lub więcej jednostek krwi, powinni być leczeni Retacrit w dawce 600 j.m./kg masy ciała, podawanej 2 razy w tygodniu przez 3 tygodnie przed zabiegiem chirurgicznym.

Wszyscy pacjenci otrzymujący Retacrit powinni otrzymywać odpowiednie uzupełnienie żelaza (np. doustne podawanie dawki 200 mg żelaza pierwiastkowego na dobę) przez cały czas leczenia. Uzupełnienie żelaza należy rozpocząć możliwie szybko, nawet kilka tygodni przed rozpoczęciem procedury pobierania autologicznych krwinek, aby osiągnąć duży zapas żelaza przed rozpoczęciem podawania Retacrit.

Leczenie pacjentów dorosłych zakwalifikowanych do dużych operacji ortopedycznych w trybie planowym

Retacrit należy podawać drogą podskórną.

Dawkę 600 j.m./kg mc. należy podawać raz na tydzień przez trzy tygodnie (dni 21, 14 i 7) przed operacją i w dniu operacji (dzień 0). Jeśli trzeba skrócić czas przygotowania do operacji do poniżej trzech tygodni, należy podawać dawkę 300 j.m./kg mc. raz na dobę przez 10 kolejnych dni przed operacją, w dniu operacji i przez cztery dni po operacji. Jeśli w badaniach hematologicznych w okresie przedoperacyjnym stężenie hemoglobiny osiągnie wartość 15 g/dl lub większą, podawanie produktu Retacrit należy przerwać i nie podawać kolejnych dawek.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Retacrit należy wyrównać niedobór żelaza. Dodatkowo, w trakcie leczenia produktem Retacrit wszyscy pacjenci powinni otrzymywać właściwą suplementację żelaza (np. doustnie 200 mg żelaza Fe²⁺ na dobę). Jeśli to możliwe, w celu uzyskania odpowiednich zapasów żelaza uzupełnianie żelaza należy rozpocząć przed leczeniem produktem Retacrit.

Sposób podawania

Instrukcja postępowania z produktem leczniczym przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Podawanie dożylnie

Dawkę należy podawać przez co najmniej 1-5 minut, w zależności od wielkości całej dawki. U pacjentów poddawanych hemodializie, można podać dużą jednorazową dawkę w trakcie sesji dializy poprzez odpowiedni wlot dożylny w linii dializowania. Alternatywnie, wstrzyknięcia można dokonać na zakończenie sesji dializy poprzez przetokę w drenach dochodzących do igły, po czym należy podać 10 ml roztworu chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%), aby przepłukać dreny i zapewnić wprowadzenie produktu do systemu krążenia.

Wolniejsze wstrzykiwanie zaleca się u pacjentów, którzy reagują na leczenie pojawieniem się objawów grypopodobnych.

Leku Retacrit nie należy podawać w infuzji dożylniej.

Leku Retacrit nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi (patrz punkt 6.2).

Podawanie podskórne

Ogólnie rzecz biorąc, nie należy przekraczać maksymalnej objętości 1 ml na jedno wstrzyknięcie. W przypadku większych objętości, należy dokonać wstrzyknięcia w więcej niż jednym miejscu.

Zastrzyki aplikuje się w kończyny oraz przednią ścianę jamy brzusznej.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Pacjentom, u których leczenie dowolną erytropoetyną prowadzi do wybiórczej aplazji czerwonych krwinek (PRCA – *Pure Red Cell Aplasia*), nie wolno podawać Retacrit ani żadnej innej erytropoetyny (patrz punkt 4.4).
- Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze.
- Podawanie preparatu 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 stwierdzoną w wywiadzie.
- We wskazaniu do dużych operacji ortopedycznych produkt jest przeciwwskazany u pacjentów z zaawansowaną chorobą tętnic wieńcowych, obwodowych, szyjnych lub mózgowych, w tym u chorych ze świeżym zawałem serca lub epizodem mózgowo-naczyniowym.
 - Pacjenci, którzy z jakiegokolwiek powodu nie mogą otrzymywać odpowiedniej profilaktyki przeciwzakrzepowej.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Informacje ogólne

Podobnie jak u wszystkich pacjentów otrzymujących erytropoetynę, może pojawić się wzrost ciśnienia krwi w trakcie leczenia za pomocą Retacrit. U wszystkich pacjentów nigdy nie leczonych epoetyną jak też u pacjentów poddanych leczeniu wstępnemu należy ściśle monitorować i odpowiednio kontrolować ciśnienie krwi przed rozpoczęciem, w chwili rozpoczęcia oraz w trakcie leczenia za pomocą Retacrit. Może zająć konieczność wprowadzenia dodatkowego leczenia przeciw nadciśnieniu lub zwiększenia już prowadzonego leczenia przeciw nadciśnieniu. Jeśli ciśnienie krwi nie poddaje się kontroli, należy przerwać podawanie Retacrit.

Retacrit należy również stosować ostrożnie u pacjentów z padaczką oraz przewlekłą niewydolnością wątroby.

Podczas leczenia erytropoetyną 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.

Wszelkie inne przyczyny niedokrwistości (niedobór żelaza, hemoliza, utrata krwi, niedobory witaminy B₁₂ lub soli kwasu foliowego) powinny zostać wzięte pod uwagę i poddane leczeniu przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia za pomocą Retacrit. W większości przypadków, jednocześnie ze zwiększeniem wartości hematokrytu występuje zmniejszenie stężenia ferrytyny w surowicy. Aby zapewnić optymalną reakcję na erytropoetynę, należy zapewnić odpowiednie zapasy żelaza:

- uzupełnienie żelaza, np. zaleca się podawanie doustne 200-300 mg/dobę (100-200 mg/dobę u dzieci) u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, u których stężenie ferrytyny w surowicy wynosi poniżej 100 ng/ml
- zaleca się doustne podawanie 200-300 mg żelaza /dobę u wszystkich pacjentów chorych na nowotwory, u których wysycenie transferyny wynosi poniżej 20%.

Wszystkie te dodatkowe czynniki związane z niedokrwistością należy dokładnie rozważyć przy podejmowaniu decyzji o zwiększeniu dawki erytropoetyny u pacjentów chorych na nowotwory.

Jeśli wystąpi paradoksalne zmniejszenie stężenia hemoglobiny i ciężka niedokrwistość połączona ze zmniejszeniem liczby retikulocytów, należy przerwać leczenie epoetyną i wykonać badanie na obecność przeciwciał przeciw erytropoetynie. Zgłaszano przypadki występowania takich przeciwciał u pacjentów z zapaleniem wątroby typu C, leczonych jednocześnie interferonem i rybawiryną oraz epoetynami. Nie jest zatwierdzone wskazanie do stosowania epoetyn w przypadku niedokrwistości występującej w przebiegu zapalenia wątroby typu C.

W celu poprawy kontroli stosowania czynników stymulujących erytropoezę (ESA, ang. *Erythropoiesis Stimulating Agents*), w dokumentacji pacjenta należy wyraźnie odnotować nazwę przepisanego czynnika stymulującego erytropoezę (ESA).

Podczas przygotowania do zabiegów chirurgicznych zawsze trzeba przestrzegać dobrych praktyk zarządzania zasobami krwi.

Ten produkt leczniczy zawiera fenyloalaninę, która może być szkodliwa dla osób chorych na fenyloketonurię.

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, tzn. zasadniczo jest "wolny od sodu".

Pacjenci zakwalifikowani do dużych operacji ortopedycznych w trybie planowym

U pacjentów zakwalifikowanych do dużych operacji ortopedycznych w trybie planowym, przed rozpoczęciem leczenia produktem Retacrit należy ustalić przyczynę niedokrwistości i jeśli to możliwe wdrożyć odpowiednie leczenie.

W tej populacji może występować ryzyko incydentów zakrzepowych i należy starannie rozważyć tę możliwość wobec korzyści wynikających z leczenia.

Pacjenci powinni otrzymywać odpowiednią profilaktykę przeciwzakrzepową, ponieważ u chorych poddawanych zabiegom operacyjnym mogą wystąpić zaburzenia zakrzepowe i naczyniowe, zwłaszcza u osób z istniejącymi chorobami sercowo-naczyniowymi. Ponadto należy podjąć szczególne środki ostrożności u pacjentów ze skłonnością do rozwoju zakrzepicy żył głębokich. Również u pacjentów z wyjściowym stężeniem hemoglobiny > 13 g/dl nie można wykluczyć, że leczenie produktem Retacrit może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem zaburzeń zakrzepowych w okresie pooperacyjnym. Z tego względu leku nie należy stosować u pacjentów z wyjściowym stężeniem hemoglobiny > 13 g/dl.

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek

Stężenie hemoglobiny

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek podtrzymywane stężenie hemoglobiny nie powinno przekroczyć górnej granicy docelowego stężenia hemoglobiny, zgodnie z zaleceniami w punkcie 4.2. W badaniach klinicznych obserwowano zwiększone ryzyko zgonu, poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych lub zdarzeń naczyniowo-mózgowych, w tym udaru mózgu, przy podawaniu ESA do uzyskania docelowego stężenia hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrolowane badania kliniczne nie wykazały istotnych korzyści związanych z podawaniem epoetyn przy stężeniu hemoglobiny przekraczającym stężenie wymagane do opanowania objawów niedokrwistości i uniknięcia przetoczenia krwi.

Należy regularnie oznaczać stężenie hemoglobiny aż do chwili jego ustabilizowania, a później pomiary należy wykonywać okresowo. Aby zminimalizować ryzyko zwiększenia nadciśnienia lub pogorszenia nadciśnienia, szybkość zwiększania stężenia hemoglobiny powinna wynosić w przybliżeniu 1 g/dl (0,62 mmol/l) na miesiąc i nie powinna przekraczać 2 g/dl (1,25 mmol/l) na miesiąc.

Pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek leczonych produktem Retacrit podawanym drogą podskórną należy regularnie obserwować, czy nie wystąpi zmniejszenie skuteczności, zdefiniowane jako brak lub zmniejszenie reakcji na leczenie u pacjentów, którzy uprzednio reagowali na takie leczenie. Taki stan charakteryzuje się utrzymującym się zmniejszeniem stężenia hemoglobiny, zamiast jej zwiększenia, co powinno występować podczas podawania produktu Retacrit.

Wobec braku reakcji na leczenie erytropoetyną należy zidentyfikować czynniki sprawcze. Obejmują one: niedobór żelaza, soli kwasu foliowego lub witaminy B₁₂; zatrucie glinem; współistniejące infekcje; stany zapalne lub urazowe; utajoną utratę krwi; hemolizę oraz zwłóknienie szpiku kostnego z dowolnych przyczyn.

Bardzo rzadko opisywano przypadki wybiórczej aplazji czerwonych krwinek (PRCA) wywołanej obecnością przeciwciał u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, którym podawano erytropoetynę drogą podskórną. U pacjentów, u których występuje gwałtowny spadek skuteczności, definiowany przez obniżenie stężenia hemoglobiny (1-2 g/dl w ciągu miesiąca) oraz zwiększone zapotrzebowanie na transfuzje, należy zmierzyć liczbę retikulocytów i zbadać typowe przyczyny braku reakcji (np. niedobory żelaza, soli kwasu foliowego lub witaminy B₁₂, zatrucie glinem, infekcja lub stan zapalny, utrata krwi i hemoliza). Jeśli przyczyna nie zostanie ustalona, należy rozważyć badanie szpiku, konieczne w diagnozowaniu PRCA.

Jeśli zdiagnozowana zostanie PRCA, należy natychmiast przerwać leczenie za pomocą Retacrit i rozważyć przeprowadzenie badań na obecność przeciwciał skierowanych przeciwko erytropoetynom.

U tych pacjentów nie należy zamieniać leku na inny, ponieważ przeciwciała skierowane przeciwko erytropoetynom reagują krzyżowo z innymi erytropoetynami. Należy wykluczyć inne przyczyny PRCA i wszcząć odpowiednie leczenie.

Zaleca się regularną kontrolę liczby retikulocytów w celu wykrycia możliwego pojawienia się braku skuteczności u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerkową.

W pojedynczych przypadkach zaobserwowano hiperkaliemię. U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerkową korekcja niedokrwistości może prowadzić do zwiększenia apetytu oraz zwiększonego przyjmowania potasu i białek. Może zająć konieczność okresowego dostosowania zaleceń dot. dializy, w celu zachowania stężenia mocznika, kreatyniny i potasu w żądanym przedziale. U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek należy kontrolować stężenie elektrolitów w osoczu. Jeśli podczas leczenia wykryte zostanie wysokie (lub rosnące) stężenie potasu w osoczu, należy rozważyć przerwanie podawania erytropoetyny do czasu uzyskania normalizacji stężenia (skorygowania hiperkaliemii).

W związku ze zwiększeniem wartości hematokrytu w trakcie leczenia erytropoetyną, często niezbędne jest zwiększenie dawki heparyny podczas hemodializy. Nieodpowiednia dawka heparyny może prowadzić do niedrożności systemu dializacyjnego.

Informacje dostępne do tej chwili wskazują, że korekcja niedokrwistości za pomocą erytropoetyny u pacjentów dorosłych z niewydolnością nerek, którzy jeszcze nie są poddawani dializie, nie powoduje zwiększenia tempa nasilania się niewydolności nerek.

Dorośli pacjenci z objawową niedokrwistością poddawani chemioterapii z powodu choroby nowotworowej

Podczas oceny, czy leczenie Retacrit jest odpowiednie (ryzyko konieczności poddania pacjenta transfuzji) u pacjentów poddawanych chemioterapii z powodu choroby nowotworowej, należy wziąć pod uwagę 2-3 tygodniowe opóźnienie między podaniem erytropoetyny a wywołanym erytropoetyną pojawieniem się krwinek czerwonych.

Należy ściśle monitorować stężenie hemoglobiny aż do chwili jego ustabilizowania, a później pomiary należy wykonywać okresowo. Jeśli szybkość zwiększania stężenia hemoglobiny przekracza 2 g/dl (1,25 mmol/l) na miesiąc, lub stężenie hemoglobiny przekracza 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy przeprowadzić dostosowanie dawkowania ściśle według wskazań wyszczególnionych w punkcie 4.2, w celu zminimalizowania zagrożenia powikłaniami zakrzepowymi (patrz punkt 4.2).

Ponieważ zaobserwowano zwiększoną częstość naczyniowych zdarzeń zakrzepowych (ang. TVE) u pacjentów z nowotworem, otrzymujących czynnik erytropoetynowy (patrz punkt 4.8), należy starannie zważyć to ryzyko i korzyści wynikające z leczenia Retacrit, szczególnie w przypadku pacjentów z nowotworem, u których ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowych jest podwyższone, np. z powodu otyłości lub naczyniowych zdarzeń zakrzepowych stwierdzonych w wywiadzie (np. zakrzepica żył głębokich lub zator tętnicy płucnej).

Pacjenci dorośli przygotowujący do zabiegu chirurgicznego z zastosowaniem autotransfuzji

Należy uwzględnić wszystkie specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności związane z procedurami przedoperacyjnych autologicznych przetoczeń krwi, szczególnie z przetoczeniami uzupełniającymi ubytek krwi.

Działanie leku na rozwój nowotworu

Epoetyny są czynnikami wzrostu, które przede wszystkim stymulują wytwarzanie krwinek czerwonych. Receptory erytropoetyny mogą występować na powierzchni wielu różnych komórek nowotworowych. Podobnie jak przy wszystkich czynnikach wzrostu, istnieje obawa, że epoetyny mogą pobudzać wzrost różnych nowotworów złośliwych. W kilku kontrolowanych badaniach

klinicznych nie wykazano, by epoetyny korzystnie wpływały na całkowite przeżycie lub zmniejszenie ryzyka rozwoju guza u pacjentów z niedokrwistością i z nowotworem.

W kilku kontrolowanych badaniach klinicznych, w których epoetyny podawane były chorym na różne typy częstych nowotworów, takie jak rak płaskonabłonkowy regionu głowy i szyi, rak płuca oraz rak sutka, obserwowano niewyjaśniony wzrost śmiertelności.

W kontrolowanych badaniach klinicznych zastosowanie epoetyny alfa i innych czynników pobudzających erytropoezę wykazano:

- skrócenie czasu do progresji raka u pacjentów z zaawansowanym rakiem regionu głowy i szyi leczonych radioterapią przy podawaniu leku do uzyskania stężenia docelowego hemoglobiny przekraczającego 14 g/dl (8,7 mmol/l),
- skrócenie całkowitego przeżycia i zwiększenie liczby zgonów związane z progresją choroby po 4 miesiącach u pacjentów z rakiem piersi z przerzutami leczonych chemioterapią przy podawaniu leku do uzyskania stężenia docelowego hemoglobiny przekraczającego 12 - 14 g/dl (7,5 - 8,7 mmol/l),
- zwiększenie ryzyka zgonu przy podawaniu leku do uzyskania stężenia docelowego hemoglobiny 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacjentów z aktywnym nowotworem złośliwym nie leczonym chemioterapią ani radioterapią. W tej populacji pacjentów nie ma wskazań do stosowania czynników pobudzających erytropoezę.

Biorąc pod uwagę powyższe kwestie, w niektórych sytuacjach preferowaną metodą leczenia niedokrwistości u pacjentów z rakiem powinna być transfuzja krwi. Decyzję o zastosowaniu rekombinowanej erytropoetyny należy podjąć po ocenie korzyści i ryzyka dla danego pacjenta, a także biorąc pod uwagę konkretny kontekst kliniczny. Czynniki, które należy rozważyć w tej ocenie, obejmują rodzaj nowotworu i jego stopień zaawansowania, nasilenie niedokrwistości, przewidywaną długość życia, środowisko, w którym pacjent jest leczony oraz preferencje pacjenta (patrz punkt 5.1).

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Brak dowodów potwierdzających wpływ erytropoetyny na metabolizm innych produktów leczniczych. Istnieje jednak możliwość interakcji z innymi produktami leczniczymi, ponieważ cyklosporyna wiązana jest przez erytrocyty. Jeśli erytropoetyna stosowana jest równocześnie z cyklosporyną, należy kontrolować stężenie cyklosporyny we krwi pacjenta i dostosować dawki cyklosporyny odpowiednio do wzrastających wartości hematokrytu.

Brak danych wskazujących na interakcję pomiędzy epoetyną alfa i G-CSF (czynnik stymulujący powstawanie granulocytów) lub GM-CSF (czynnik stymulujący powstawanie granulocytów i makrofagów) pod względem różnicowania hematologicznego lub proliferacji komórek guza uzyskanych drogą biopsji, ocenianych w badaniach *in vitro*.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Nie przeprowadzono odpowiednich, dobrze kontrolowanych badań u kobiet ciężarnych. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). W związku z tym, erytropoetynę należy stosować w okresie ciąży i laktacji jedynie wtedy, kiedy potencjalne korzyści związane z podawaniem leku przeważają nad ryzykiem dla płodu.

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

Retacrit nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Retacrit jest biologicznym produktem leczniczym. Dane uzyskane w badaniach klinicznych nad

Retacrit są zgodne z profilem bezpieczeństwa innych erytropoetyn dopuszczonych do użytku. Na podstawie wyników badań klinicznych nad innymi erytropoetynami dopuszczonymi do użytku, szacuje się, że u około 8% pacjentów leczonych erytropoetyną wystąpią objawy niepożądane. Objawy niepożądane podczas leczenia erytropoetyną obserwuje się głównie u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek lub z chorobą nowotworową i są to najczęściej: zależne od dawki podwyższenie ciśnienia tętniczego krwi oraz bóle głowy. Może wystąpić przełom nadciśnieniowy z objawami typu encefalopatii. Należy zwrócić uwagę na nagłe kłujące bóle głowy o typie migreny, które mogą być sygnałem ostrzegawczym.

U pacjentów otrzymujących leki erytropoetyczne, opisywano zakrzepowe zdarzenia naczyniowe, takie jak niedokrwienie mięśnia sercowego, zawał serca, epizody naczyniomózgowe (krwotok mózgowy i udar mózgu), przemijające napady niedokrwienne, zakrzepica żył głębokich, zakrzepica tętnicza, zatory płucne, tętniaki, zakrzepica naczyń siatkówki i wykrzepianie w sztucznej nerce.

Erytroblastopenia (PRCA) zależna od przeciwciał była opisywana po miesiącach lub latach leczenia epoetyną alfa. U większości tych pacjentów stwierdzono przeciwciała przeciwko erytropoetynom (patrz punkty 4.3 i 4.4).

W tym punkcie częstość występowania działań niepożądanych zdefiniowano następująco: bardzo często (>1/10); często (>1/100 do <10); niezbyt często (>1/1000 do <100); rzadko (>1/10 000 do <1000); bardzo rzadko (<10 000); częstość nieznana (nie można ocenić częstości na podstawie dostępnych danych);

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo rzadko	Małopłytkowość (patrz punkt 4.4)
	Nie znana	Erytroblastopenia zależna od przeciwciał (PRCA)
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Reakcje nadwrażliwości
	Bardzo rzadko	Reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Zawroty głowy (u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek), ból głowy (u pacjentów z nowotworami)
	Często	Zawroty głowy (u pacjentów z nowotworami), ból głowy (u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek), udar mózgu
	Niezbyt często	Krwotok mózgowy
	Nie znana	Zawał mózgu, przemijające napady niedokrwienne, encefalopatia z powodu przełomu nadciśnieniowego
Zaburzenia oka	Nie znana	Zakrzepica naczyń siatkówki
Zaburzenia serca	Nie znana	Niedokrwienie mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe	Często	Zakrzepica żył głębokich (u pacjentów z nowotworami)
	Nie znana	Tętniaki, zakrzepica naczyń tętniczych, zakrzepica żył głębokich (u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek), przełom nadciśnieniowy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej	Często	Zator płucny (u pacjentów z nowotworami)

i śródpiersia	Nie znana	Zator płucny (u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Nieswoiste wysypki skórne
	Bardzo rzadko	Obrzęk naczynioruchowy
	Nie znana	Świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból stawów (u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek)
	Często	Ból stawów (u pacjentów z nowotworami)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Objawy podobne do grypy (u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek), osłabienie (u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek), uczucie zmęczenia (u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek)
	Często	Objawy podobne do grypy (u pacjentów z nowotworami), osłabienie (u pacjentów z nowotworami), uczucie zmęczenia (u pacjentów z nowotworami)
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Często	Zakrzepy powstające w sztucznej nerce

Pacjenci dorośli i pediatryczni poddawani hemodializie, pacjenci dorośli poddawani dializie otrzewnowej i pacjenci dorośli z niewydolnością nerek nie poddawani jeszcze dializoterapii

Najczęstszym działaniem niepożądanym podczas leczenia epoetyną alfa jest zależne od dawki zwiększenie ciśnienia tętniczego lub nasilenie istniejącego nadciśnienia. Zwiększenie ciśnienia tętniczego można kontrolować lekami. Ponadto zaleca się monitorowanie ciśnienia tętniczego, szczególnie na początku leczenia. W pojedynczych przypadkach u pacjentów z prawidłowym lub niskim ciśnieniem tętniczym krwi obserwowano również następujące reakcje: przełom nadciśnieniowy z objawami typu encefalopatii (np. bóle głowy i stan splątania) i uogólnione drgawki toniczno-kloniczne, wymagające natychmiastowej opieki lekarskiej i intensywnej opieki medycznej. Należy zwrócić szczególną uwagę na nagłe kłujące bóle głowy o typie migreny, które mogą być sygnałem ostrzegawczym.

Mogą powstawać zakrzepy w obrębie przetoki tętniczo-żylniej, zwłaszcza u pacjentów z tendencją do hipotonii lub z powikłaniami przetoki tętniczo-żylniej (np. zwężenia, tętniaki, itd.). U tych pacjentów zaleca się wczesną kontrolę przetoki i profilaktykę przeciwzakrzepową, np. przez podawanie kwasu acetylosalicylowego.

Pacjenci dorośli z nowotworem i objawową niedokrwistością leczeni chemioterapią

U pacjentów leczonych epoetyną alfa może wystąpić nadciśnienie tętnicze, więc należy ściśle kontrolować stężenie hemoglobiny i ciśnienie tętnicze krwi.

U pacjentów otrzymujących leki erytropoetyczne obserwowano zwiększoną częstość występowania zakrzepowych zdarzeń naczyniowych (patrz punkt 4.4 i punkt 4.8 - Ogólne).

Pacjenci przygotowujący do zabiegów chirurgicznych

Niezależnie od leczenia erytropoetyną, u pacjentów poddawanych zabiegowi chirurgicznemu mogą

wystąpić powikłania zakrzepowe i naczyniowe, szczególnie u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego po wielokrotnych zabiegach upuszczania krwi. Dlatego u takich pacjentów należy przeprowadzić rutynowe przetoczenie uzupełniające ubytek krwi.

U pacjentów z wyjściowym stężeniem hemoglobiny > 13 g/dl nie można wykluczyć, że leczenie produktem Retacrit może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem naczyniowych zdarzeń zakrzepowych w okresie pooperacyjnym.

4.9 Przedawkowanie

Przedział terapeutyczny erytropoetyny jest bardzo szeroki. Przedawkowanie erytropoetyny może wywołać skutki będące przedłużeniem skutków farmakologicznych hormonu. Można dokonać upuszczenia krwi w razie zbyt wysokiego stężenia hemoglobiny. Należy zapewnić dodatkową opiekę wspomagającą w razie konieczności.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w niedokrwistości, erytropoetyna
Kod ATC: B03XA01

Retacrit jest biopodobnym produktem leczniczym. Szczegółowe informacje są dostępne na stronie internetowej European Medicines Agency: <http://www.ema.europa.eu>.

Erytropoetyna jest glikoproteiną, która – jako czynnik stymulujący mitozę oraz hormon odpowiedzialny za różnicowanie się komórek – pobudza tworzenie się erytrocytów z komórek prekursorowych przedziału hemocytoblastu.

Pozorna masa cząsteczkowa erytropoetyny wynosi 32 000 – 40 000 daltonów. Część białkowa cząsteczki odpowiada za ok. 58% całkowitej masy cząsteczkowej i składa się ze 165 aminokwasów. Cztery łańcuchy węglowodanowe łączą się z białkiem przez trzy wiązania N-glikozydowe i jedno wiązanie O-glikozydowe. Epoetyna zeta ma identyczną sekwencję aminokwasów i skład węglowodanowy jak endogenna ludzka erytropoetyna, izolowana z moczu chorych na niedokrwistość.

Skuteczność biologiczną erytropoetyny wykazano w wielu modelach zwierzęcych *in vivo* (na szczurach zdrowych i z niedokrwistością oraz na myszach z polycytemią). Po podaniu erytropoetyny zwiększa się liczba erytrocytów, stężenie hemoglobiny i liczba retikulocytów, a także zwiększa się wbudowywanie żelaza ⁵⁹Fe.

In vitro, po inkubacji z erytropoetyną, wykazano zwiększenie wbudowywania ³H-tymidyny do erytroidalnych komórek jądrzastych śledziony (w hodowli komórek śledziony mysiej). W badaniach na hodowlach komórek szpiku ludzkiego można było wykazać, że erytropoetyna swoiście pobudza wytwarzanie krwinek czerwonych i nie wywiera wpływu na powstawanie krwinek białych. Nie było możliwe wykazanie, aby erytropoetyna działała cytotoksycznie na komórki szpiku kostnego.

Jak w przypadku innych krwiotwórczych czynników wzrostu, wykazano *in vitro* pobudzające właściwości erytropoetyny wobec komórek śródbłonna.

721 pacjentów chorych na nowotwór, otrzymujących chemioterapię bez platyny objęto trzema badaniami kontrolowanymi placebo, w tym 389 pacjentów ze złośliwymi nowotworami hematologicznymi (221 – szpiczak mnogi, 144 – chłoniak nieziarniczy i 24 inne złośliwe nowotwory hematologiczne) oraz 332 pacjentów z nowotworami litymi (172 – nowotwory piersi, 64 – nowotwory ginekologiczne, 23 – nowotwory płuc, 22 – nowotwory prostaty, 21 – nowotwory żołądkowo-jelitowe i 30 innych odmian nowotworów). Dwa duże badania otwarte objęły 2697 pacjentów chorych na nowotwory i otrzymujących chemioterapię bez platyny, w tym 1895 z nowotworami litymi (683 –

nowotwory piersi, 260 – nowotwory płuc, 174 – nowotwory ginekologiczne, 300 – nowotwory żołądkowo-jelitowe i 478 innych odmian nowotworów) i 802 pacjentów z nowotworami hematologicznymi.

Prospektywne, randomizowane, kontrolowane placebo badanie, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby na 375 pacjentach z niedokrwistością, chorych na różne formy nowotworów (z wyjątkiem nowotworów złośliwych pochodzenia szpikowego) wykazało znaczącą redukcję następstw związanych z niedokrwistością (np. zmęczenie, obniżenie energii oraz ruchliwości), mierzonych za pomocą następujących instrumentów i skal: ogólna skala Funkcjonalnej Oceny Leczenia Nowotworów - Niedokrwistość (ang. FACT-An), podskala FACT-An - Osłabienie oraz Liniowa Skala Analogowa Nowotworów (ang. CLAS). Dwa inne, mniejsze badania randomizowane i kontrolowane placebo nie wykazały znaczącej poprawy parametrów jakości życia, odpowiednio, na skalach EORTC-QLQ-C30 oraz CLAS.

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

Przeżywalność i progresję nowotworu badano w pięciu kontrolowanych badaniach klinicznych obejmujących 2833 pacjentów, z czego cztery badania prowadzono metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolą stosującą placebo, natomiast jedno badanie było badaniem otwartym. Badania obejmowały zarówno pacjentów leczonych chemioterapią (dwa badania) jak i oceniały populację pacjentów, u których nie ma wskazań do stosowania czynników pobudzających erytropoezę: niedokrwistość u pacjentów z nowotworem nieotrzymujących chemioterapii i pacjenci z nowotworem głowy i szyi leczeni radioterapią. Docelowe stężenie hemoglobiny w dwóch badaniach wynosiło > 13 g/dl; w pozostałych trzech badaniach wynosiło 12 - 14 g/dl. W badaniu otwartym nie wykazano różnicy pod względem całkowitej przeżywalności pacjentów leczonych rekombinowaną erytropoetyną ludzką w porównaniu do grupy kontrolnej. W czterech badaniach kontrolowanych placebo, współczynnik ryzyka dla całkowitego przeżycia mieścił się w zakresie od 1,25 do 2,47 na korzyść grup kontrolnych. Badania te wykazały stały, niewyjaśniony, statystycznie istotny wzrost śmiertelności u pacjentów z niedokrwistością związaną z różnymi częstymi nowotworami, którzy byli leczeni rekombinowaną erytropoetyną ludzką, w porównaniu do grupy kontrolnej. Wyniki dotyczące całkowitego przeżycia w tych badaniach nie mogły zostać w zadowalający sposób wyjaśnione różnicami w częstości zakrzepicy i związanych z nią powikłań pomiędzy chorymi otrzymującymi rekombinowaną erytropoetyną ludzką a grupą kontrolną.

Dokonano również systematycznego przeglądu obejmującego ponad 9000 pacjentów z nowotworem, uczestniczących w 57 badaniach klinicznych. Metaanaliza danych dotyczących łącznego przeżycia wykazała wartość punktu estymacji ryzyka względnego równą 1,08 na korzyść grupy kontrolnej (95% CI: 0,99, 1,18; 42 badania i 8167 pacjentów). U pacjentów leczonych rekombinowaną erytropoetyną ludzką stwierdzono zwiększone ryzyko względnego występowania zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (RR 1,67, 95% CI: 1,35, 2,06, 35 badań i 6769 pacjentów). Zwiększone ryzyko występowania zdarzeń zakrzepowo-zatorowych obserwowano u pacjentów z nowotworem leczonych rekombinowaną erytropoetyną ludzką, przy czym nie można wykluczyć niekorzystnego wpływu na całkowite przeżycie. Zakres, w jakim wyniki te mogą dotyczyć podawania rekombinowanej erytropoetyny ludzkiej pacjentom z nowotworem leczonym chemioterapią, w celu uzyskania stężeń hemoglobiny poniżej 13 g/dl, pozostaje niejasny, ponieważ oceniane dane obejmowały tylko kilku pacjentów z taką charakterystyką kliniczną.

Przeprowadzono również analizę u ponad 13 900 pacjentów z rakiem (leczonych chemioterapią, radioterapią, chemioradioterapią lub nie leczonych), którzy uczestniczyli w 53 kontrolowanych badaniach klinicznych różnych epoetyn. Metaanaliza danych dotyczących całkowitego czasu przeżycia wykazała estymację punktową współczynnika ryzyka 1,06 na korzyść kontroli (95% CI: 1,00, 1,25; 53 badania i 13 933 pacjentów), podczas gdy u pacjentów z rakiem leczonych chemioterapią współczynnik ryzyka całkowitego przeżycia wynosił 1,04 (95% CI: 0,97, 1,11; 38 badań i 10 441 pacjentów). U pacjentów z rakiem leczonych rekombinowaną ludzką erytropoetyną, metaanaliza wykazała również spójnie znaczące zwiększenie względnego ryzyka zdarzeń zakrzepowo-

zatorowych (patrz punkt 4.4).

W randomizowanym badaniu klinicznym, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną stosującą placebo, u 4038 pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek i cukrzycą typu 2., nie poddawanych dializie, oraz ze stężeniem hemoglobiny ≤ 11 g/dL, podawano darbopoetynę alfa w celu osiągnięcia docelowego stężenia hemoglobiny 13 g/dL lub placebo (patrz punkt 4.4). W tym badaniu nie osiągnięto żadnego pierwszorzędowego celu, jakim było wykazanie zmniejszenia ryzyka zgonów z wszystkich przyczyn, chorobowości sercowo-naczyniowej lub schyłkowej choroby nerek (ESRD, ang. *End Stage Renal Disease*). Analiza pojedynczych składowych złożonych punktów końcowych wykazała następujące wartości współczynnika ryzyka (HR, ang. *Hazard Ratio*) (95% CI): zgon 1,05 (od 0,92 do 1,21), udar mózgu 1,92 (od 1,38 do 2,68), zastoinowa niewydolność serca (CHF, ang. *Congestive Heart Failure*) 0,89 (od 0,74 do 1,08), zawał serca (MI, ang. *Myocardial Infarction*) 0,96 (od 0,75 do 1,23), hospitalizacja z powodu niedokrwienia mięśnia serca 0,84 (od 0,55 do 1,27), schyłkowa choroba nerek (ESRD) 1,02 (od 0,87 do 1,18).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Podawanie dożylnie

Pomiar erytropoetyny po wielokrotnym podaniu dożylnym wykazał okres półtrwania równy w przybliżeniu 4 godziny u zwykłych ochotników, oraz nieco przedłużony okres półtrwania u pacjentów z niewydolnością nerek, równy około 5 godzin. U dzieci obserwowano okres półtrwania równy około 6 godzin.

Podawanie podskórne

Po wstrzyknięciu podskórnym, stężenia erytropoetyny w surowicy są znacznie niższe, niż stężenia osiągane po wstrzyknięciu dożylnym. Stężenia te powoli rosną i osiągają wartość szczytową między 12 i 18 godziną po podaniu dawki. Wartość szczytowa zawsze jest znacznie niższa od wartości szczytowej osiąganej przez podawanie dożylnie (ok. 1/20 tej wartości).

Nie występuje nagromadzenie. Stężenia pozostają takie same, bez względu na to, czy pomiar został wykonany 24 godziny po pierwszym wstrzyknięciu, czy 24 godziny po ostatnim wstrzyknięciu.

Trudno ocenić okres półtrwania dla podawania podskórnego. Szacuje się go na 24 godziny.

Biodostępność erytropoetyny podawanej podskórnie jest znacznie niższa i wynosi w przybliżeniu 20% w porównaniu do podania dożylnego.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W niektórych przedklinicznych badaniach toksykologicznych na psach i szczurach, ale nie na małpach, leczenie erytropoetyną wiązało się z podklinicznym zwłóknieniem szpiku kostnego (zwłóknienie szpiku kostnego jest znanym powikłaniem przewlekłej niewydolności nerek u ludzi i może być związane z wtórną nadczynnością przytarczyc lub z nieznanymi czynnikami. Częstość występowania zwłóknienia szpiku kostnego nie zwiększyła się w badaniu pacjentów poddawanych hemodializie, których leczono erytropoetyną przez 3 lata, w porównaniu z grupą kontrolną pacjentów poddawanych dializie, którzy nie byli leczeni erytropoetyną).

Badania na zwierzętach wykazały, że erytropoetyna zmniejsza masę płodu, opóźnia kostnienie i zwiększa śmiertelność płodów, gdy podawana jest w dawkach tygodniowych, przekraczających w przybliżeniu 20-krotnie zalecaną dla ludzi dawkę tygodniową. Zmiany te interpretowane są jako wtórne wobec zmniejszonego przyrostu masy ciała matki.

Erytropoetyna nie powodowała żadnych zmian w badaniach mutagenności kultur komórek bakteryjnych i komórek ssaków, ani w teście mikrojąderekowym przeprowadzanym *in vivo* na myszach. Nie przeprowadzono długotrwałych badań działania rakotwórczego. Istnieją w literaturze sprzeczne doniesienia, dotyczące możliwości działania erytropoetyny jako istotnego czynnika proliferacji nowotworów. Doniesienia te opierają się na wynikach badanych *in vitro* próbek nowotworów ludzkich, ale ich znaczenie kliniczne jest niepewne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Disodu fosforan dwuwodny
Sodu diwodorofosforan dwuwodny
Sodu chlorek
Wapnia chlorek dwuwodny
Polisorbat 20
Glicyna
Leucyna
Izoleucyna
Treonina
Kwas glutaminowy
Feniloalanina
Woda do wstrzykiwań
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)
Kwas solny (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności, produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.
Przechowywać ampułkostrzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

W celu ambulatoryjnego podawania leku pacjent może wyjąć produkt z lodówki i przechowywać go w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez jeden okres nie dłuższy niż 3 dni.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułkostrzykawka ze szkła typu I z zamocowaną na stałe stalową igłą i powlekaną teflonem końcówką tłoka.

Każda ampułkostrzykawka zawiera 0,5 ml roztworu do wstrzykiwań.

Każde opakowanie zawiera 1 lub 4 lub 6 ampułkostrzykawkę.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Instrukcje stosowania Retacrit:

1. Po wyjęciu z opakowania konturowego (blistra) jednej ampułkostrzykawki, należy sprawdzić czy roztwór jest przezroczysty, bezbarwny i bez widocznych cząstek.
2. Zdjąć kapturek ochronny z igły strzykawki i usunąć powietrze ze strzykawki i z igły przez ustawienie strzykawki w pozycji pionowej i delikatne naciśnięcie tłoka w górę.
3. Strzykawka jest teraz gotowa do użycia.

Nie wolno używać Retacrit, jeśli:

- blister nie jest szczelny lub został w jakikolwiek sposób uszkodzony
- roztwór nie jest bezbarwny lub zawiera widoczne cząstki
- roztwór wyciekł z ampułkostrzykawki lub wewnątrz blistra widoczne są skropliny
- istnieje możliwość, że był przez pomyłkę zamrożony

Produkt przeznaczony jest wyłącznie do jednorazowego użycia.

Nie wstrząsać.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Hospira UK Limited
Queensway
Royal Leamington Spa
Warwickshire
CV31 3RW
Wielka Brytania

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

EU/1/07/431/017
EU/1/07/431/020
EU/1/07/431/021

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

18/12/2007

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Retacrit 30000 j.m./0,75 ml – roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ampułkostrzykawka z 0,75 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 30000 jednostek międzynarodowych (j.m.) epoetyny zeta* (rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny). Roztwór zawiera 40000 j.m. epoetyny zeta na ml.

* Wytwarzana metodą rekombinacji DNA w liniach komórkowych CHO (*Chinese Hamster Ovary*).

Substancja pomocnicza:

Każda ampułkostrzykawka zawiera 0,38 mg fenyloalaniny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce.

Przezroczysty, bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie objawowej niedokrwistości związanej z przewlekłą niewydolnością nerek u pacjentów dorosłych i dzieci:
 - Leczenie niedokrwistości związanej z przewlekłą niewydolnością nerek (niedokrwistość w chorobach nerek) u pacjentów dorosłych i dzieci, poddawanych hemodializie, oraz u pacjentów dorosłych poddawanych dializie otrzewnowej (patrz punkt 4.4).
 - Leczenie ciężkiej niedokrwistości pochodzenia nerkowego z towarzyszącymi objawami klinicznymi u pacjentów dorosłych z niewydolnością nerek, nie poddawanych jeszcze dializie (patrz punkt 4.4).
- Leczenie niedokrwistości i zmniejszenie wymogów transfuzyjnych u otrzymujących chemioterapię pacjentów dorosłych z nowotworami litymi, złośliwym chłoniakiem lub szpiczakiem mnogim, narażonych na transfuzję według oceny ogólnego stanu pacjenta (np. stan układu sercowo-naczyniowego, niedokrwistość przed rozpoczęciem chemioterapii).
- Retacrit można wykorzystać do zwiększenia liczby autologicznych krwinek czerwonych u pacjentów przygotowywanych do zabiegu chirurgicznego z zastosowaniem autotransfuzji. W tym wskazaniu należy koniecznie rozważyć stosunek korzyści do ryzyka powikłań zakrzepowozatorowych. Leczenie wskazane jedynie u pacjentów z umiarkowaną niedokrwistością (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).
- Retacrit można stosować w celu zmniejszenia narażenia na przetoczenia krwi allogenicznej u dorosłych pacjentów bez niedoboru żelaza przed dużymi operacjami ortopedycznymi w trybie planowym, z wysokim ryzykiem powikłań po przetoczeniu krwi. Zastosowanie leku należy ograniczyć do chorych z umiarkowaną niedokrwistością (np. Hb 10-13 g/dl lub 6,2-8,1 mmol/l), w przypadku możliwości dokonania przetoczenia krwi autologicznej oraz przy przewidywanej umiarkowanej utracie krwi (od 900 do 1800 ml).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie za pomocą Retacrit musi być nadzorowane przez lekarzy posiadających doświadczenie w leczeniu pacjentów z wyżej podanymi wskazaniami.

Sposób podawania

- Leczenie objawowej niedokrwistości związanej z przewlekłą niewydolnością nerek u pacjentów dorosłych i dzieci:

Retacrit należy podawać podskórnie lub dożylnie.

Docelowe stężenie hemoglobiny mieści się w przedziale od 10 do 12 g/dl (6,2 - 7,5 mmol/l), z wyjątkiem dzieci, dla których stężenie hemoglobiny powinno się mieścić w przedziale od 9,5 do 11 g/dl (5,9-6,8 mmol/l). Nie należy przekraczać górnej granicy docelowego stężenia hemoglobiny.

Objawy i następstwa niedokrwistości mogą różnić się w zależności od wieku, płci i ogólnego nasilenia choroby; wymagane jest przeprowadzenie przez lekarza oceny przebiegu choroby i stanu klinicznego danego pacjenta. Retacrit należy podawać drogą podskórną lub dożylną do zwiększenia stężenia hemoglobiny nie przekraczając 12 g/dl (7,5 mmol/l). Ze względu na zmienność między poszczególnymi pacjentami, sporadycznie u poszczególnych pacjentów można obserwować uzyskanie stężenia powyżej lub poniżej docelowego stężenia hemoglobiny. Zmienność stężenia hemoglobiny należy korygować poprzez dostosowanie dawki, z uwzględnieniem docelowego zakresu stężeń od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Należy unikać utrzymywania stężenia hemoglobiny na poziomie ponad 12 g/dl (7,5 mmol/l); wskazówki dotyczące właściwej modyfikacji dawki przy wstąpieniu stężeń hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l) podano poniżej. Należy unikać zwiększania stężenia hemoglobiny o ponad 2 g/dl (1,25 mmol/l) w okresie czterech tygodni. Jeśli do tego dojdzie, należy odpowiednio zmodyfikować dawkę, zgodnie z podanymi zaleceniami.

Należy ściśle monitorować pacjentów, aby zapewnić, że do kontroli objawów niedokrwistości stosowana jest najmniejsza zatwierdzona dawka Retacrit.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek i klinicznie oczywistym niedokrwieniem mięśnia sercowego lub zastoinową niewydolnością serca, podtrzymywane stężenie hemoglobiny nie powinno przekroczyć górnej granicy docelowego stężenia hemoglobiny.

Pacjenci dorośli poddawani hemodializie

Retacrit należy podawać podskórnie lub dożylnie.

Leczenie składa się z dwóch faz:

1. Faza korygowania: 50 j.m./kg mc. 3 razy w tygodniu. Gdy konieczne jest dostosowanie dawki, należy ją dostosowywać w interwałach długości co najmniej czterech tygodni. W każdym kroku zwiększenie lub zmniejszenie dawki powinno wynosić 25 j.m./kg mc. 3 razy w tygodniu.
2. Faza podtrzymywania: Dostosowanie dawkowania w celu utrzymania stężenia hemoglobiny na żądanym stężeniu: hemoglobina (Hb) między 10 i 12 g/dl [6,2-7,5 mmol/l]. Zalecana całkowita dawka tygodniowa: między 75 a 300 j.m./kg mc..

Dostępne dane kliniczne wskazują, że pacjenci z bardzo niskim początkowym stężeniem hemoglobiny (<6 g/dl lub < 3,75 mmol/l) mogą wymagać wyższych dawek podtrzymujących, niż pacjenci, u których początkowa niedokrwistość nie była tak ciężka (hemoglobina > 8 g/dl lub > 5 mmol/l).

Dzieci poddawane hemodializie

Leczenie składa się z dwóch faz:

1. Faza korygowania: 50 j.m./kg mc 3 razy w tygodniu, podawane drogą dożylną. Gdy konieczne

jest dostosowanie dawki, należy ją dostosowywać w krokach po 25 j.m./kg mc, 3 razy w tygodniu, w interwałach długości co najmniej czterech tygodni, do osiągnięcia pożądanej wartości docelowej.

2. Faza podtrzymywania: Dostosowanie dawkowania w celu utrzymania stężenia hemoglobiny na żądanym stężeniu: hemoglobina (Hb) między 9,5 i 11 g/dl [5,9-6,8 mmol/l].

Zwykle dzieci i osoby dorastające o masie ciała poniżej 30 kg wymagają większych dawek podtrzymujących, niż dzieci o masie ciała powyżej 30 kg i dorośli. Poniższe dawki podtrzymujące były stosowane w trakcie badań klinicznych po 6 miesiącach leczenia.

	Dawka (j.m./kg podawana 3 razy w tygodniu)	
Masa ciała (kg)	Mediana	Zwykła dawka podtrzymująca:
< 10	100	75-150
10-30	75	60-150
> 30	33	30-100

Dostępne dane kliniczne wskazują, że pacjenci z bardzo niskim początkowym stężeniem hemoglobiny (<6,8 g/dl lub < 4,25 mmol/l) mogą wymagać wyższych dawek podtrzymujących, niż pacjenci, u których początkowe stężenie hemoglobiny było wyższe od 6,8 g/dl lub 4,25 mmol/l.

Dorośli pacjenci poddawani dializie otrzewnowej

Retacrit należy podawać podskórnie lub dożylnie.

Leczenie składa się z dwóch faz:

1. Faza korygowania: Dawka początkowa: 50 j.m./kg mc. 2 razy w tygodniu.
2. Faza podtrzymywania: Dostosowanie dawkowania w celu utrzymania stężenia hemoglobiny na żądanym stężeniu: hemoglobina (Hb) między 10 i 12 g/dl [6,2-7,5 mmol/l]. Dawka podtrzymująca między 25 i 50 j.m./kg mc, podawana 2 razy w tygodniu w 2 równych dawkach.

- *Pacjenci dorośli z niewydolnością nerek jeszcze nie leczeni dializą*

Retacrit należy podawać podskórnie lub dożylnie.

Leczenie składa się z dwóch faz:

1. Faza korygowania: Dawka początkowa 50 j.m./kg mc. podawana 3 razy w tygodniu, po której w razie konieczności następuje zwiększenie dawki w krokach po 25 j.m./kg mc. (3 razy w tygodniu), aż do osiągnięcia pożądanej wartości docelowej (zwiększenie należy przeprowadzić w interwałach długości co najmniej czterech tygodni).
2. Faza podtrzymywania: Dostosowanie dawkowania w celu utrzymania stężenia hemoglobiny na żądanym stężeniu: hemoglobina (Hb) między 10 i 12 g/dl [6,2-7,5 mmol/l]. Dawka podtrzymująca między 17 i 33 j.m./kg mc. podawana 3 razy w tygodniu.

Nie wolno podawać dawki większej niż 200 j.m./kg mc., 3 razy na tydzień.

- *Leczenie pacjentów z niedokrwistością w przebiegu chemioterapii*

U pacjentów z niedokrwistością (tj. stężenie hemoglobiny ≤ 10 g/dl (6.2 mmol/l) Retacrit należy podawać drogą podskórną. Objawy i następstwa niedokrwistości mogą różnić się w zależności od wieku, płci i ogólnego nasilenia choroby; wymagane jest przeprowadzenie przez lekarza oceny

przebiegu choroby i stanu klinicznego danego pacjenta.

Ze względu na zmienność między poszczególnymi pacjentami, sporadycznie u poszczególnych pacjentów można obserwować uzyskanie stężenia powyżej lub poniżej docelowego stężenia hemoglobiny. Zmienność stężenia hemoglobiny należy korygować poprzez dostosowanie dawki, z uwzględnieniem docelowego zakresu stężeń od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać utrzymywania stężenia hemoglobiny na poziomie ponad 12 g/dl (7,5 mmol/l); wskazówki dotyczące właściwej modyfikacji dawki przy wstąpieniu stężeń hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l) podano poniżej. Należy unikać zwiększania stężenia hemoglobiny o ponad 2 g/dl (1,25 mmol/l) w okresie czterech tygodni. Jeśli do tego dojdzie, należy odpowiednio zmodyfikować dawkę, zgodnie z podanymi zaleceniami.

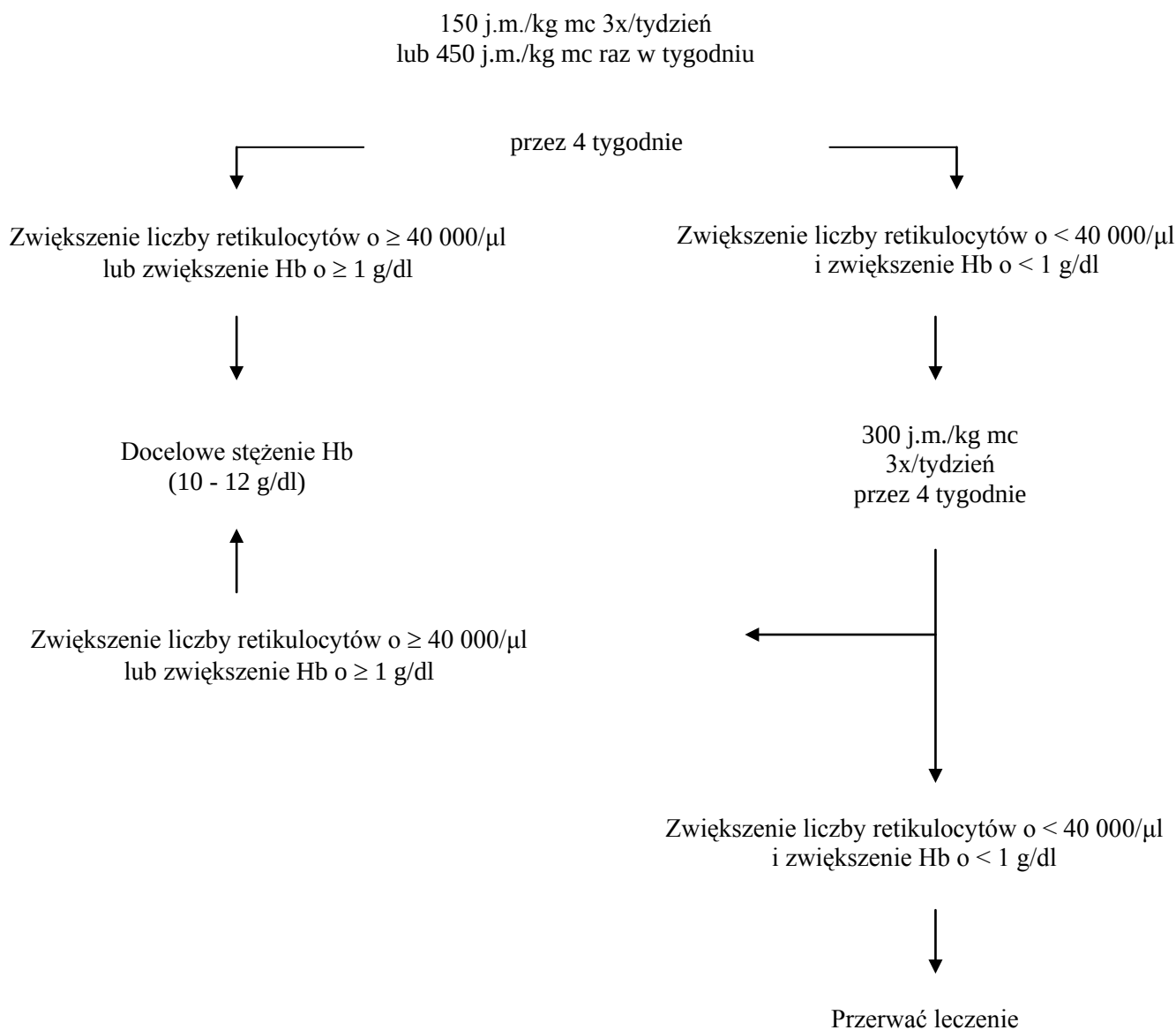
Należy ściśle monitorować pacjentów, aby zapewnić, że do kontroli objawów niedokrwistości stosowana jest najmniejsza zatwierdzona dawka Retacrit.

Leczenie Retacrit należy kontynuować przez miesiąc po zakończeniu chemioterapii.

Dawka początkowa wynosi 150 j.m./kg mc. ciała, podawana podskórnie 3 razy w tygodniu. Alternatywnie, Retacrit można podawać podskórnie raz w tygodniu w dawce początkowej 450 j.m./kg.

Jeśli po 4 tygodniach leczenia stężenie hemoglobiny wzrosło o co najmniej 1 g/dl (0,62 mmol/l) lub zwiększa się liczba retikulocytów o $\geq 40\,000$ komórek/ μ l ponad wartość wyjściową, dawka powinna pozostać na stężenie 150 j.m./kg podawanych 3 razy w tygodniu, lub na stężenie 450 j.m./kg raz w tygodniu. Jeśli zwiększenie stężenia hemoglobiny jest mniejsze niż 1 g/dl ($< 0,62$ mmol/l) a liczba retikulocytów wzrosła o mniej niż 40 000 komórek/ μ l ponad wartość wyjściową, należy zwiększyć dawkę do 300 j.m./kg mc. podawanych 3 razy w tygodniu. Jeśli po kolejnych 4 tygodniach podawania 300 j.m./kg mc. 3 razy w tygodniu stężenie hemoglobiny wzrosło o 1 g/dl (0,62 mmol/l) albo więcej, lub liczba retikulocytów powyżej wzrosła o 40 000 komórek/ μ l lub więcej, dawka powinna pozostać na stężenie 300 j.m./kg podawanych 3 razy w tygodniu. Jeśli jednak stężenie hemoglobiny zwiększy się o mniej niż 1 g/dl ($< 0,62$ mmol/l), zaś liczba retikulocytów wzrosła o mniej niż 40 000 komórek/ μ l ponad wartość wyjściową, uzyskanie odpowiedzi jest mało prawdopodobne i należy przerwać podawanie leku.

Zalecany sposób dawkowania przedstawia poniższy schemat:



Po osiągnięciu celu terapeutycznego u danego pacjenta należy zmniejszyć dawkę o 25% do 50%, aby utrzymać stężenie hemoglobiny na tym poziomie. Należy rozważyć odpowiednie dostosowanie wielkości dawki.

Dostosowanie dawki

Przy szybkości zwiększania stężenia hemoglobiny większej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) w ciągu miesiąca, należy zmniejszyć dawkę Retacrit o ok. 25 do 50%. Jeśli stężenie hemoglobiny przewyższa 12 g/dl (7,5 mmol/l), leczenie należy przerwać, póki stężenie nie spadnie do 12 g/dl (7,5 mmol/l) lub niżej, a następnie podjąć ponownie leczenie podając dawkę Retacrit o 25% niższą od poprzedniej dawki.

- Leczenie pacjentów dorosłych zakwalifikowanych do zabiegu chirurgicznego z zastosowaniem autotransfuzji

Retacrit należy podawać drogą dożylną.

W przypadku pobierania krwi, Retacrit należy podać po zakończeniu procedury pobierania krwi.

Pacjenci z łagodną niedokrwistością (wartość hematokrytu 33-39%), wymagającą wcześniejszego podania 4 lub więcej jednostek krwi, powinni być leczeni Retacrit w dawce 600 j.m./kg masy ciała, podawanej 2 razy w tygodniu przez 3 tygodnie przed zabiegiem chirurgicznym.

Wszyscy pacjenci otrzymujący Retacrit powinni otrzymywać odpowiednie uzupełnienie żelaza (np. doustne podawanie dawki 200 mg żelaza pierwiastkowego na dobę) przez cały czas leczenia. Uzupełnienie żelaza należy rozpocząć możliwie szybko, nawet kilka tygodni przed rozpoczęciem procedury pobierania autologicznych krwinek, aby osiągnąć duży zapas żelaza przed rozpoczęciem podawania Retacrit.

Leczenie pacjentów dorosłych zakwalifikowanych do dużych operacji ortopedycznych w trybie planowym

Retacrit należy podawać drogą podskórną.

Dawkę 600 j.m./kg mc. należy podawać raz na tydzień przez trzy tygodnie (dni 21, 14 i 7) przed operacją i w dniu operacji (dzień 0). Jeśli trzeba skrócić czas przygotowania do operacji do poniżej trzech tygodni, należy podawać dawkę 300 j.m./kg mc. raz na dobę przez 10 kolejnych dni przed operacją, w dniu operacji i przez cztery dni po operacji. Jeśli w badaniach hematologicznych w okresie przedoperacyjnym stężenie hemoglobiny osiągnie wartość 15 g/dl lub większą, podawanie produktu Retacrit należy przerwać i nie podawać kolejnych dawek.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Retacrit należy wyrównać niedobór żelaza. Dodatkowo, w trakcie leczenia produktem Retacrit wszyscy pacjenci powinni otrzymywać właściwą suplementację żelaza (np. doustnie 200 mg żelaza Fe²⁺ na dobę). Jeśli to możliwe, w celu uzyskania odpowiednich zapasów żelaza uzupełnianie żelaza należy rozpocząć przed leczeniem produktem Retacrit.

Sposób podawania

Instrukcja postępowania z produktem leczniczym przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Podawanie dożylnie

Dawkę należy podawać przez co najmniej 1-5 minut, w zależności od wielkości całej dawki. U pacjentów poddawanych hemodializie, można podać dużą jednorazową dawkę w trakcie sesji dializy poprzez odpowiedni wlot dożylny w linii dializowania. Alternatywnie, wstrzyknięcia można dokonać na zakończenie sesji dializy poprzez przetokę w drenach dochodzących do igły, po czym należy podać 10 ml roztworu chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%), aby przepłukać dreny i zapewnić wprowadzenie produktu do systemu krążenia.

Wolniejsze wstrzykiwanie zaleca się u pacjentów, którzy reagują na leczenie pojawieniem się objawów grypopodobnych.

Leku Retacrit nie należy podawać w infuzji dożylny.

Leku Retacrit nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi (patrz punkt 6.2).

Podawanie podskórne

Ogólnie rzecz biorąc, nie należy przekraczać maksymalnej objętości 1 ml na jedno wstrzyknięcie. W przypadku większych objętości, należy dokonać wstrzyknięcia w więcej niż jednym miejscu.

Zastrzyki aplikuje się w kończyny oraz przednią ścianę jamy brzusznej.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Pacjentom, u których leczenie dowolną erytropoetyną prowadzi do wybiórczej aplazji czerwonych krwinek (PRCA – *Pure Red Cell Aplasia*), nie wolno podawać Retacrit ani żadnej innej erytropoetyny (patrz punkt 4.4).
- Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze.
- Podawanie preparatu 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 stwierdzoną w wywiadzie.
- We wskazaniu do dużych operacji ortopedycznych produkt jest przeciwwskazany u pacjentów z zaawansowaną chorobą tętnic wieńcowych, obwodowych, szyjnych lub mózgowych, w tym u chorych ze świeżym zawałem serca lub epizodem mózgowo-naczyniowym.
 - Pacjenci, którzy z jakiegokolwiek powodu nie mogą otrzymywać odpowiedniej profilaktyki przeciwzakrzepowej.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Informacje ogólne

Podobnie jak u wszystkich pacjentów otrzymujących erytropoetynę, może pojawić się wzrost ciśnienia krwi w trakcie leczenia za pomocą Retacrit. U wszystkich pacjentów nigdy nie leczonych epoetyną jak też u pacjentów poddanych leczeniu wstępnemu należy ściśle monitorować i odpowiednio kontrolować ciśnienie krwi przed rozpoczęciem, w chwili rozpoczęcia oraz w trakcie leczenia za pomocą Retacrit. Może zajść konieczność wprowadzenia dodatkowego leczenia przeciw nadciśnieniu lub zwiększenia już prowadzonego leczenia przeciw nadciśnieniu. Jeśli ciśnienie krwi nie poddaje się kontroli, należy przerwać podawanie Retacrit.

Retacrit należy również stosować ostrożnie u pacjentów z padaczką oraz przewlekłą niewydolnością wątroby.

Podczas leczenia erytropoetyną 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.

Wszelkie inne przyczyny niedokrwistości (niedobór żelaza, hemoliza, utrata krwi, niedobory witaminy B₁₂ lub soli kwasu foliowego) powinny zostać wzięte pod uwagę i poddane leczeniu przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia za pomocą Retacrit. W większości przypadków, jednocześnie ze zwiększeniem wartości hematokrytu występuje zmniejszenie stężenia ferrytyny w surowicy. Aby zapewnić optymalną reakcję na erytropoetynę, należy zapewnić odpowiednie zapasy żelaza:

- uzupełnienie żelaza, np. zaleca się podawanie doustne 200-300 mg/dobę (100-200 mg/dobę u dzieci) u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, u których stężenie ferrytyny w surowicy wynosi poniżej 100 ng/ml
- zaleca się doustne podawanie 200-300 mg żelaza /dobę u wszystkich pacjentów chorych na nowotwory, u których wysycenie transferyny wynosi poniżej 20%.

Wszystkie te dodatkowe czynniki związane z niedokrwistością należy dokładnie rozważyć przy podejmowaniu decyzji o zwiększeniu dawki erytropoetyny u pacjentów chorych na nowotwory.

Jeśli wystąpi paradoksalne zmniejszenie stężenia hemoglobiny i ciężka niedokrwistość połączona ze zmniejszeniem liczby retikulocytów, należy przerwać leczenie epoetyną i wykonać badanie na obecność przeciwciał przeciw erytropoetynie. Zgłaszano występowanie takich przeciwciał u pacjentów z zapaleniem wątroby typu C, leczonych jednocześnie interferonem i rybawiryną oraz epoetynami. Nie jest zatwierdzone wskazanie do stosowania epoetyn w przypadku niedokrwistości występującej w przebiegu zapalenia wątroby typu C.

W celu poprawy kontroli stosowania czynników stymulujących erytropoezę (ESA, ang. *Erythropoiesis Stimulating Agents*), w dokumentacji pacjenta należy wyraźnie odnotować nazwę przepisanego czynnika stymulującego erytropoezę (ESA).

Podczas przygotowania do zabiegów chirurgicznych zawsze trzeba przestrzegać dobrych praktyk zarządzania zasobami krwi.

Ten produkt leczniczy zawiera fenyloalaninę, która może być szkodliwa dla osób chorych na fenyloketonurię.

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, tzn. zasadniczo jest "wolny od sodu".

Pacjenci zakwalifikowani do dużych operacji ortopedycznych w trybie planowym

U pacjentów zakwalifikowanych do dużych operacji ortopedycznych w trybie planowym, przed rozpoczęciem leczenia produktem Retacrit należy ustalić przyczynę niedokrwistości i jeśli to możliwe wdrożyć odpowiednie leczenie.

W tej populacji może występować ryzyko incydentów zakrzepowych i należy starannie rozważyć tę możliwość wobec korzyści wynikających z leczenia.

Pacjenci powinni otrzymywać odpowiednią profilaktykę przeciwzakrzepową, ponieważ u chorych poddawanych zabiegom operacyjnym mogą wystąpić zaburzenia zakrzepowe i naczyniowe, zwłaszcza u osób z istniejącymi chorobami sercowo-naczyniowymi. Ponadto należy podjąć szczególne środki ostrożności u pacjentów ze skłonnością do rozwoju zakrzepicy żył głębokich. Również u pacjentów z wyjściowym stężeniem hemoglobiny > 13 g/dl nie można wykluczyć, że leczenie produktem Retacrit może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem zaburzeń zakrzepowych w okresie pooperacyjnym. Z tego względu leku nie należy stosować u pacjentów z wyjściowym stężeniem hemoglobiny > 13 g/dl.

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek

Stężenie hemoglobiny

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek podtrzymywane stężenie hemoglobiny nie powinno przekroczyć górnej granicy docelowego stężenia hemoglobiny, zgodnie z zaleceniami w punkcie 4.2. W badaniach klinicznych obserwowano zwiększone ryzyko zgonu, poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych lub zdarzeń naczyniowo-mózgowych, w tym udaru mózgu, przy podawaniu ESA do uzyskania docelowego stężenia hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrolowane badania kliniczne nie wykazały istotnych korzyści związanych z podawaniem epoetyn przy stężeniu hemoglobiny przekraczającym stężenie wymagane do opanowania objawów niedokrwistości i uniknięcia przetoczenia krwi.

Należy regularnie oznaczać stężenie hemoglobiny aż do chwili jego ustabilizowania, a później pomiary należy wykonywać okresowo. Aby zminimalizować ryzyko zwiększenia nadciśnienia lub pogorszenia nadciśnienia, szybkość zwiększania stężenia hemoglobiny powinna wynosić w przybliżeniu 1 g/dl (0,62 mmol/l) na miesiąc i nie powinna przekraczać 2 g/dl (1,25 mmol/l) na miesiąc.

Pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek leczonych produktem Retacrit podawanym drogą podskórną należy regularnie obserwować, czy nie wystąpi zmniejszenie skuteczności, zdefiniowane jako brak lub zmniejszenie reakcji na leczenie u pacjentów, którzy uprzednio reagowali na takie leczenie. Taki stan charakteryzuje się utrzymującym się zmniejszeniem stężenia hemoglobiny, zamiast jej zwiększenia, co powinno występować podczas podawania produktu Retacrit.

Wobec braku reakcji na leczenie erytropoetyną należy zidentyfikować czynniki sprawcze. Obejmują one: niedobór żelaza, soli kwasu foliowego lub witaminy B₁₂; zatrucie glinem; współistniejące infekcje; stany zapalne lub urazowe; utajoną utratę krwi; hemolizę oraz zwłóknienie szpiku kostnego z dowolnych przyczyn.

Bardzo rzadko opisywano przypadki wybiórczej aplazji czerwonych krwinek (PRCA) wywołanej obecnością przeciwciał u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, którym podawano erytropoetynę drogą podskórną. U pacjentów, u których występuje gwałtowny spadek skuteczności, definiowany przez obniżenie stężenia hemoglobiny (1-2 g/dl w ciągu miesiąca) oraz zwiększone zapotrzebowanie na transfuzje, należy zmierzyć liczbę retikulocytów i zbadać typowe przyczyny braku reakcji (np. niedobory żelaza, soli kwasu foliowego lub witaminy B₁₂, zatrucie glinem, infekcja lub stan zapalny, utrata krwi i hemoliza). Jeśli przyczyna nie zostanie ustalona, należy rozważyć badanie szpiku, konieczne w diagnozowaniu PRCA.

Jeśli zdiagnozowana zostanie PRCA, należy natychmiast przerwać leczenie za pomocą Retacrit i rozważyć przeprowadzenie badań na obecność przeciwciał skierowanych przeciwko erytropoetynom.

U tych pacjentów nie należy zamieniać leku na inny, ponieważ przeciwciała skierowane przeciwko erytropoetynom reagują krzyżowo z innymi erytropoetynami. Należy wykluczyć inne przyczyny PRCA i wszcząć odpowiednie leczenie.

Zaleca się regularną kontrolę liczby retikulocytów w celu wykrycia możliwego pojawienia się braku skuteczności u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerkową.

W pojedynczych przypadkach zaobserwowano hiperkaliemię. U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerkową korekcja niedokrwistości może prowadzić do zwiększenia apetytu oraz zwiększonego przyjmowania potasu i białek. Może zająć konieczność okresowego dostosowania zaleceń dot. dializy, w celu zachowania stężenia mocznika, kreatyniny i potasu w żądanym przedziale. U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek należy kontrolować stężenie elektrolitów w osoczu. Jeśli podczas leczenia wykryte zostanie wysokie (lub rosnące) stężenie potasu w osoczu, należy rozważyć przerwanie podawania erytropoetyny do czasu uzyskania normalizacji stężenia (skorygowania hiperkaliemii).

W związku ze zwiększeniem wartości hematokrytu w trakcie leczenia erytropoetyną, często niezbędne jest zwiększenie dawki heparyny podczas hemodializy. Nieodpowiednia dawka heparyny może prowadzić do niedrożności systemu dializacyjnego.

Informacje dostępne do tej chwili wskazują, że korekcja niedokrwistości za pomocą erytropoetyny u pacjentów dorosłych z niewydolnością nerek, którzy jeszcze nie są poddawani dializie, nie powoduje zwiększenia tempa nasilania się niewydolności nerek.

Dorośli pacjenci z objawową niedokrwistością poddawani chemioterapii z powodu choroby nowotworowej

Podczas oceny, czy leczenie Retacrit jest odpowiednie (ryzyko konieczności poddania pacjenta transfuzji) u pacjentów poddawanych chemioterapii z powodu choroby nowotworowej, należy wziąć pod uwagę 2-3 tygodniowe opóźnienie między podaniem erytropoetyny a wywołanym erytropoetyną pojawieniem się krwinek czerwonych.

Należy ściśle monitorować stężenie hemoglobiny aż do chwili jego ustabilizowania, a później pomiary należy wykonywać okresowo. Jeśli szybkość zwiększania stężenia hemoglobiny przekracza 2 g/dl (1,25 mmol/l) na miesiąc, lub stężenie hemoglobiny przekracza 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy przeprowadzić dostosowanie dawkowania ściśle według wskazań wyszczególnionych w punkcie 4.2, w celu zminimalizowania zagrożenia powikłaniami zakrzepowymi (patrz punkt 4.2).

Ponieważ zaobserwowano zwiększoną częstość naczyniowych zdarzeń zakrzepowych (ang. TVE) u pacjentów z nowotworem, otrzymujących czynnik erytropoetynowy (patrz punkt 4.8), należy starannie zważyć to ryzyko i korzyści wynikające z leczenia Retacrit, szczególnie w przypadku pacjentów z nowotworem, u których ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowych jest podwyższone, np. z powodu otyłości lub naczyniowych zdarzeń zakrzepowych stwierdzonych w wywiadzie (np. zakrzepica żył głębokich lub zator tętnicy płucnej).

Pacjenci dorośli przygotowujący do zabiegu chirurgicznego z zastosowaniem autotransfuzji

Należy uwzględnić wszystkie specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności związane z procedurami przedoperacyjnych autologicznych przetoczeń krwi, szczególnie z przetoczeniami uzupełniającymi ubytek krwi.

Działanie leku na rozwój nowotworu

Epoetyny są czynnikami wzrostu, które przede wszystkim stymulują wytwarzanie krwinek czerwonych. Receptory erytropoetyny mogą występować na powierzchni wielu różnych komórek nowotworowych. Podobnie jak przy wszystkich czynnikach wzrostu, istnieje obawa, że epoetyny mogą pobudzać wzrost różnych nowotworów złośliwych. W kilku kontrolowanych badaniach

klinicznych nie wykazano, by epoetyny korzystnie wpływały na całkowite przeżycie lub zmniejszenie ryzyka rozwoju guza u pacjentów z niedokrwistością i z nowotworem.

W kilku kontrolowanych badaniach klinicznych, w których epoetyny podawane były chorym na różne typy częstych nowotworów, takie jak rak płaskonabłonkowy regionu głowy i szyi, rak płuca oraz rak sutka, obserwowano niewyjaśniony wzrost śmiertelności.

W kontrolowanych badaniach klinicznych zastosowanie epoetyny alfa i innych czynników pobudzających erytropoezę wykazano:

- skrócenie czasu do progresji raka u pacjentów z zaawansowanym rakiem regionu głowy i szyi leczonych radioterapią przy podawaniu leku do uzyskania stężenia docelowego hemoglobiny przekraczającego 14 g/dl (8,7 mmol/l),
- skrócenie całkowitego przeżycia i zwiększenie liczby zgonów związane z progresją choroby po 4 miesiącach u pacjentów z rakiem piersi z przerzutami leczonych chemioterapią przy podawaniu leku do uzyskania stężenia docelowego hemoglobiny przekraczającego 12 - 14 g/dl (7,5 - 8,7 mmol/l),
- zwiększenie ryzyka zgonu przy podawaniu leku do uzyskania stężenia docelowego hemoglobiny 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacjentów z aktywnym nowotworem złośliwym nie leczonym chemioterapią ani radioterapią. W tej populacji pacjentów nie ma wskazań do stosowania czynników pobudzających erytropoezę.

Biorąc pod uwagę powyższe kwestie, w niektórych sytuacjach preferowaną metodą leczenia niedokrwistości u pacjentów z rakiem powinna być transfuzja krwi. Decyzję o zastosowaniu rekombinowanej erytropoetyny należy podjąć po ocenie korzyści i ryzyka dla danego pacjenta, a także biorąc pod uwagę konkretny kontekst kliniczny. Czynniki, które należy rozważyć w tej ocenie, obejmują rodzaj nowotworu i jego stopień zaawansowania, nasilenie niedokrwistości, przewidywaną długość życia, środowisko, w którym pacjent jest leczony oraz preferencje pacjenta (patrz punkt 5.1).

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Brak dowodów potwierdzających wpływ erytropoetyny na metabolizm innych produktów leczniczych. Istnieje jednak możliwość interakcji z innymi produktami leczniczymi, ponieważ cyklosporyna wiązana jest przez erytrocyty. Jeśli erytropoetyna stosowana jest równocześnie z cyklosporyną, należy kontrolować stężenie cyklosporyny we krwi pacjenta i dostosować dawki cyklosporyny odpowiednio do wzrastających wartości hematokrytu.

Brak danych wskazujących na interakcję pomiędzy epoetyną alfa i G-CSF (czynnik stymulujący powstawanie granulocytów) lub GM-CSF (czynnik stymulujący powstawanie granulocytów i makrofagów) pod względem różnicowania hematologicznego lub proliferacji komórek guza uzyskanych drogą biopsji, ocenianych w badaniach *in vitro*.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Nie przeprowadzono odpowiednich, dobrze kontrolowanych badań u kobiet ciężarnych. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). W związku z tym, erytropoetynę należy stosować w okresie ciąży i laktacji jedynie wtedy, kiedy potencjalne korzyści związane z podawaniem leku przeważają nad ryzykiem dla płodu.

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

Retacrit nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Retacrit jest biologicznym produktem leczniczym. Dane uzyskane w badaniach klinicznych nad

Retacrit są zgodne z profilem bezpieczeństwa innych erytropoetyn dopuszczonych do użytku. Na podstawie wyników badań klinicznych nad innymi erytropoetynami dopuszczonymi do użytku, szacuje się, że u około 8% pacjentów leczonych erytropoetyną wystąpią objawy niepożądane. Objawy niepożądane podczas leczenia erytropoetyną obserwuje się głównie u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek lub z chorobą nowotworową i są to najczęściej: zależne od dawki podwyższenie ciśnienia tętniczego krwi oraz bóle głowy. Może wystąpić przełom nadciśnieniowy z objawami typu encefalopatii. Należy zwrócić uwagę na nagłe kłujące bóle głowy o typie migreny, które mogą być sygnałem ostrzegawczym.

U pacjentów otrzymujących leki erytropoetyczne, opisywano zakrzepowe zdarzenia naczyniowe, takie jak niedokrwienie mięśnia sercowego, zawał serca, epizody naczyniomózgowe (krwotok mózgowy i udar mózgu), przemijające napady niedokrwienne, zakrzepica żył głębokich, zakrzepica tętnicza, zatory płucne, tętniaki, zakrzepica naczyń siatkówki i wykrzepianie w sztucznej nerce.

Erytroblastopenia (PRCA) zależna od przeciwciał była opisywana po miesiącach lub latach leczenia epoetyną alfa. U większości tych pacjentów stwierdzono przeciwciała przeciwko erytropoetynom (patrz punkty 4.3 i 4.4).

W tym punkcie częstość występowania działań niepożądanych zdefiniowano następująco: bardzo często (>1/10); często (>1/100 do <10); niezbyt często (>1/1000 do <100); rzadko (>1/10 000 do <1000); bardzo rzadko (<10 000); częstość nieznana (nie można ocenić częstości na podstawie dostępnych danych);

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo rzadko	Małopłytkowość (patrz punkt 4.4)
	Nie znana	Erytroblastopenia zależna od przeciwciał (PRCA)
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Reakcje nadwrażliwości
	Bardzo rzadko	Reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Zawroty głowy (u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek), ból głowy (u pacjentów z nowotworami)
	Często	Zawroty głowy (u pacjentów z nowotworami), ból głowy (u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek), udar mózgu
	Niezbyt często	Krwotok mózgowy
	Nie znana	Zawał mózgu, przemijające napady niedokrwienne, encefalopatia z powodu przełomu nadciśnieniowego
Zaburzenia oka	Nie znana	Zakrzepica naczyń siatkówki
Zaburzenia serca	Nie znana	Niedokrwienie mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe	Często	Zakrzepica żył głębokich (u pacjentów z nowotworami)
	Nie znana	Tętniaki, zakrzepica naczyń tętniczych, zakrzepica żył głębokich (u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek), przełom nadciśnieniowy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej	Często	Zator płucny (u pacjentów z nowotworami)

i śródpiersia	Nie znana	Zator płucny (u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Nieswoiste wysypki skórne
	Bardzo rzadko	Obrzęk naczynioruchowy
	Nie znana	Świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból stawów (u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek)
	Często	Ból stawów (u pacjentów z nowotworami)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Objawy podobne do grypy (u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek), osłabienie (u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek), uczucie zmęczenia (u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek)
	Często	Objawy podobne do grypy (u pacjentów z nowotworami), osłabienie (u pacjentów z nowotworami), uczucie zmęczenia (u pacjentów z nowotworami)
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Często	Zakrzepy powstające w sztucznej nerce

Pacjenci dorośli i pediatryczni poddawani hemodializie, pacjenci dorośli poddawani dializie otrzewnowej i pacjenci dorośli z niewydolnością nerek nie poddawani jeszcze dializoterapii

Najczęstszym działaniem niepożądanym podczas leczenia epoetyną alfa jest zależne od dawki zwiększenie ciśnienia tętniczego lub nasilenie istniejącego nadciśnienia. Zwiększenie ciśnienia tętniczego można kontrolować lekami. Ponadto zaleca się monitorowanie ciśnienia tętniczego, szczególnie na początku leczenia. W pojedynczych przypadkach u pacjentów z prawidłowym lub niskim ciśnieniem tętniczym krwi obserwowano również następujące reakcje: przełom nadciśnieniowy z objawami typu encefalopatii (np. bóle głowy i stan splątania) i uogólnione drgawki toniczno-kloniczne, wymagające natychmiastowej opieki lekarskiej i intensywnej opieki medycznej. Należy zwrócić szczególną uwagę na nagłe kłujące bóle głowy o typie migreny, które mogą być sygnałem ostrzegawczym.

Mogą powstawać zakrzepy w obrębie przetoki tętniczo-żylniej, zwłaszcza u pacjentów z tendencją do hipotonii lub z powikłaniami przetoki tętniczo-żylniej (np. zwężenia, tętniaki, itd.). U tych pacjentów zaleca się wczesną kontrolę przetoki i profilaktykę przeciwzakrzepową, np. przez podawanie kwasu acetylosalicylowego.

Pacjenci dorośli z nowotworem i objawową niedokrwistością leczeni chemioterapią

U pacjentów leczonych epoetyną alfa może wystąpić nadciśnienie tętnicze, więc należy ściśle kontrolować stężenie hemoglobiny i ciśnienie tętnicze krwi.

U pacjentów otrzymujących leki erytropoetyczne obserwowano zwiększoną częstość występowania zakrzepowych zdarzeń naczyniowych (patrz punkt 4.4 i punkt 4.8 - Ogólne).

Pacjenci przygotowujący do zabiegów chirurgicznych

Niezależnie od leczenia erytropoetyną, u pacjentów poddawanych zabiegowi chirurgicznemu mogą wystąpić powikłania zakrzepowe i naczyniowe, szczególnie u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego po wielokrotnych zabiegach upuszczania krwi. Dlatego u takich pacjentów należy przeprowadzić rutynowe przetoczenie uzupełniające ubytek krwi.

U pacjentów z wyjściowym stężeniem hemoglobiny > 13 g/dl nie można wykluczyć, że leczenie produktem Retacrit może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem naczyniowych zdarzeń zakrzepowych w okresie pooperacyjnym.

4.9 Przedawkowanie

Przedział terapeutyczny erytropoetyny jest bardzo szeroki. Przedawkowanie erytropoetyny może wywołać skutki będące przedłużeniem skutków farmakologicznych hormonu. Można dokonać upuszczenia krwi w razie zbyt wysokiego stężenia hemoglobiny. Należy zapewnić dodatkową opiekę wspomagającą w razie konieczności.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w niedokrwistości, erytropoetyna
Kod ATC: B03XA01

Retacrit jest biopodobnym produktem leczniczym. Szczegółowe informacje są dostępne na stronie internetowej European Medicines Agency: <http://www.ema.europa.eu>.

Erytropoetyna jest glikoproteiną, która – jako czynnik stymulujący mitozę oraz hormon odpowiedzialny za różnicowanie się komórek – pobudza tworzenie się erytrocytów z komórek prekursorowych przedziału hemocytoblastu.

Pozorna masa cząsteczkowa erytropoetyny wynosi 32 000 – 40 000 daltonów. Część białkowa cząsteczki odpowiada za ok. 58% całkowitej masy cząsteczkowej i składa się ze 165 aminokwasów. Cztery łańcuchy węglowodanowe łączą się z białkiem przez trzy wiązania N-glikozydowe i jedno wiązanie O-glikozydowe. Epoetyna zeta ma identyczną sekwencję aminokwasów i skład węglowodanowy jak endogenna ludzka erytropoetyna, izolowana z moczu chorych na niedokrwistość. Skuteczność biologiczną erytropoetyny wykazano w wielu modelach zwierzęcych *in vivo* (na szczurach zdrowych i z niedokrwistością oraz na myszach z polycytemią). Po podaniu erytropoetyny zwiększa się liczba erytrocytów, stężenie hemoglobiny i liczba retikulocytów, a także zwiększa się wbudowywanie żelaza ⁵⁹Fe.

In vitro, po inkubacji z erytropoetyną, wykazano zwiększenie wbudowywania ³H-tymidyny do erytroidalnych komórek jądrzastych śledziony (w hodowli komórek śledziony mysiej). W badaniach na hodowlach komórek szpiku ludzkiego można było wykazać, że erytropoetyna swoiście pobudza wytwarzanie krwinek czerwonych i nie wywiera wpływu na powstawanie krwinek białych. Nie było możliwe wykazanie, aby erytropoetyna działała cytotoksycznie na komórki szpiku kostnego.

Jak w przypadku innych krwiotwórczych czynników wzrostu, wykazano *in vitro* pobudzające właściwości erytropoetyny wobec komórek śródbłonna.

721 pacjentów chorych na nowotwór, otrzymujących chemioterapię bez platyny objęto trzema badaniami kontrolowanymi placebo, w tym 389 pacjentów ze złośliwymi nowotworami hematologicznymi (221 – szpiczak mnogi, 144 – chłoniak nieziarniczy i 24 inne złośliwe nowotwory hematologiczne) oraz 332 pacjentów z nowotworami litymi (172 – nowotwory piersi, 64 – nowotwory ginekologiczne, 23 – nowotwory płuc, 22 – nowotwory prostaty, 21 – nowotwory żołądkowo-jelitowe i 30 innych odmian nowotworów). Dwa duże badania otwarte objęły 2697 pacjentów chorych na nowotwory i otrzymujących chemioterapię bez platyny, w tym 1895 z nowotworami litymi (683 –

nowotwory piersi, 260 – nowotwory płuc, 174 – nowotwory ginekologiczne, 300 – nowotwory żołądkowo-jelitowe i 478 innych odmian nowotworów) i 802 pacjentów z nowotworami hematologicznymi.

Prospektywne, randomizowane, kontrolowane placebo badanie, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby na 375 pacjentach z niedokrwistością, chorych na różne formy nowotworów (z wyjątkiem nowotworów złośliwych pochodzenia szpikowego) wykazało znaczącą redukcję następstw związanych z niedokrwistością (np. zmęczenie, obniżenie energii oraz ruchliwości), mierzonych za pomocą następujących instrumentów i skal: ogólna skala Funkcjonalnej Oceny Leczenia Nowotworów - Niedokrwistość (ang. FACT-An), podskala FACT-An - Osłabienie oraz Liniowa Skala Analogowa Nowotworów (ang. CLAS). Dwa inne, mniejsze badania randomizowane i kontrolowane placebo nie wykazały znaczącej poprawy parametrów jakości życia, odpowiednio, na skalach EORTC-QLQ-C30 oraz CLAS.

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

Przeżywalność i progresję nowotworu badano w pięciu kontrolowanych badaniach klinicznych obejmujących 2833 pacjentów, z czego cztery badania prowadzono metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolą stosującą placebo, natomiast jedno badanie było badaniem otwartym. Badania obejmowały zarówno pacjentów leczonych chemioterapią (dwa badania) jak i oceniały populację pacjentów, u których nie ma wskazań do stosowania czynników pobudzających erytropoezę: niedokrwistość u pacjentów z nowotworem nieotrzymujących chemioterapii i pacjenci z nowotworem głowy i szyi leczeni radioterapią. Docelowe stężenie hemoglobiny w dwóch badaniach wynosiło > 13 g/dl; w pozostałych trzech badaniach wynosiło 12 - 14 g/dl. W badaniu otwartym nie wykazano różnicy pod względem całkowitej przeżywalności pacjentów leczonych rekombinowaną erytropoetyną ludzką w porównaniu do grupy kontrolnej. W czterech badaniach kontrolowanych placebo, współczynnik ryzyka dla całkowitego przeżycia mieścił się w zakresie od 1,25 do 2,47 na korzyść grup kontrolnych. Badania te wykazały stały, niewyjaśniony, statystycznie istotny wzrost śmiertelności u pacjentów z niedokrwistością związaną z różnymi częstymi nowotworami, którzy byli leczeni rekombinowaną erytropoetyną ludzką, w porównaniu do grupy kontrolnej. Wyniki dotyczące całkowitego przeżycia w tych badaniach nie mogły zostać w zadowalający sposób wyjaśnione różnicami w częstości zakrzepicy i związanych z nią powikłań pomiędzy chorymi otrzymującymi rekombinowaną erytropoetyną ludzką a grupą kontrolną.

Dokonano również systematycznego przeglądu obejmującego ponad 9000 pacjentów z nowotworem, uczestniczących w 57 badaniach klinicznych. Metaanaliza danych dotyczących łącznego przeżycia wykazała wartość punktu estymacji ryzyka względnego równą 1,08 na korzyść grupy kontrolnej (95% CI: 0,99, 1,18; 42 badania i 8167 pacjentów). U pacjentów leczonych rekombinowaną erytropoetyną ludzką stwierdzono zwiększone ryzyko względnego występowania zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (RR 1,67, 95% CI: 1,35, 2,06, 35 badań i 6769 pacjentów). Zwiększone ryzyko występowania zdarzeń zakrzepowo-zatorowych obserwowano u pacjentów z nowotworem leczonych rekombinowaną erytropoetyną ludzką, przy czym nie można wykluczyć niekorzystnego wpływu na całkowite przeżycie. Zakres, w jakim wyniki te mogą dotyczyć podawania rekombinowanej erytropoetyny ludzkiej pacjentom z nowotworem leczonym chemioterapią, w celu uzyskania stężeń hemoglobiny poniżej 13 g/dl, pozostaje niejasny, ponieważ oceniane dane obejmowały tylko kilku pacjentów z taką charakterystyką kliniczną.

Przeprowadzono również analizę u ponad 13 900 pacjentów z rakiem (leczonych chemioterapią, radioterapią, chemioradioterapią lub nie leczonych), którzy uczestniczyli w 53 kontrolowanych badaniach klinicznych różnych epoetyn. Metaanaliza danych dotyczących całkowitego czasu przeżycia wykazała estymację punktową współczynnika ryzyka 1,06 na korzyść kontroli (95% CI: 1,00, 1,25; 53 badania i 13 933 pacjentów), podczas gdy u pacjentów z rakiem leczonych chemioterapią współczynnik ryzyka całkowitego przeżycia wynosił 1,04 (95% CI: 0,97, 1,11; 38 badań i 10 441 pacjentów). U pacjentów z rakiem leczonych rekombinowaną ludzką erytropoetyną, metaanaliza wykazała również spójnie znaczące zwiększenie względnego ryzyka zdarzeń zakrzepowo-

zatorowych (patrz punkt 4.4).

W randomizowanym badaniu klinicznym, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną stosującą placebo, u 4038 pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek i cukrzycą typu 2., nie poddawanych dializie, oraz ze stężeniem hemoglobiny ≤ 11 g/dL, podawano darbopoetynę alfa w celu osiągnięcia docelowego stężenia hemoglobiny 13 g/dL lub placebo (patrz punkt 4.4). W tym badaniu nie osiągnięto żadnego pierwszorzędowego celu, jakim było wykazanie zmniejszenia ryzyka zgonów z wszystkich przyczyn, chorobowości sercowo-naczyniowej lub schyłkowej choroby nerek (ESRD, ang. *End Stage Renal Disease*). Analiza pojedynczych składowych złożonych punktów końcowych wykazała następujące wartości współczynnika ryzyka (HR, ang. *Hazard Ratio*) (95% CI): zgon 1,05 (od 0,92 do 1,21), udar mózgu 1,92 (od 1,38 do 2,68), zastoinowa niewydolność serca (CHF, ang. *Congestive Heart Failure*) 0,89 (od 0,74 do 1,08), zawał serca (MI, ang. *Myocardial Infarction*) 0,96 (od 0,75 do 1,23), hospitalizacja z powodu niedokrwienia mięśnia serca 0,84 (od 0,55 do 1,27), schyłkowa choroba nerek (ESRD) 1,02 (od 0,87 do 1,18).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Podawanie dożylnie

Pomiar erytropoetyny po wielokrotnym podaniu dożylnym wykazał okres półtrwania równy w przybliżeniu 4 godziny u zwykłych ochotników, oraz nieco przedłużony okres półtrwania u pacjentów z niewydolnością nerek, równy około 5 godzin. U dzieci obserwowano okres półtrwania równy około 6 godzin.

Podawanie podskórne

Po wstrzyknięciu podskórnym, stężenia erytropoetyny w surowicy są znacznie niższe, niż stężenia osiągane po wstrzyknięciu dożylnym. Stężenia te powoli rosną i osiągają wartość szczytową między 12 i 18 godziną po podaniu dawki. Wartość szczytowa zawsze jest znacznie niższa od wartości szczytowej osiąganej przez podawanie dożylnie (ok. 1/20 tej wartości).

Nie występuje nagromadzenie. Stężenia pozostają takie same, bez względu na to, czy pomiar został wykonany 24 godziny po pierwszym wstrzyknięciu, czy 24 godziny po ostatnim wstrzyknięciu.

Trudno ocenić okres półtrwania dla podawania podskórnego. Szacuje się go na 24 godziny.

Biodostępność erytropoetyny podawanej podskórnie jest znacznie niższa i wynosi w przybliżeniu 20% w porównaniu do podania dożylnego.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W niektórych przedklinicznych badaniach toksykologicznych na psach i szczurach, ale nie na małpach, leczenie erytropoetyną wiązało się z podklinicznym zwłóknieniem szpiku kostnego (zwłóknienie szpiku kostnego jest znanym powikłaniem przewlekłej niewydolności nerek u ludzi i może być związane z wtórną nadczynnością przytarczyc lub z nieznanymi czynnikami). Częstość występowania zwłóknienia szpiku kostnego nie zwiększyła się w badaniu pacjentów poddawanych hemodializie, których leczono erytropoetyną przez 3 lata, w porównaniu z grupą kontrolną pacjentów poddawanych dializie, którzy nie byli leczeni erytropoetyną).

Badania na zwierzętach wykazały, że erytropoetyna zmniejsza masę płodu, opóźnia kostnienie i zwiększa śmiertelność płodów, gdy podawana jest w dawkach tygodniowych, przekraczających w przybliżeniu 20-krotnie zalecaną dla ludzi dawkę tygodniową. Zmiany te interpretowane są jako wtórne wobec zmniejszonego przyrostu masy ciała matki.

Erytropoetyna nie powodowała żadnych zmian w badaniach mutagenności kultur komórek bakteryjnych i komórek ssaków, ani w teście mikrojądrowym przeprowadzanym *in vivo* na myszach. Nie przeprowadzono długotrwałych badań działania rakotwórczego. Istnieją w literaturze sprzeczne doniesienia, dotyczące możliwości działania erytropoetyny jako istotnego czynnika proliferacji nowotworów. Doniesienia te opierają się na wynikach badanych *in vitro* próbek nowotworów ludzkich, ale ich znaczenie kliniczne jest niepewne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Disodu fosforan dwuwodny
Sodu diwodorofosforan dwuwodny
Sodu chlorek
Wapnia chlorek dwuwodny
Polisorbat 20
Glicyna
Leucyna
Izoleucyna
Treonina
Kwas glutaminowy
Feniloalanina
Woda do wstrzykiwań
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)
Kwas solny (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności, produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać ampułkostrzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

W celu ambulatoryjnego podawania leku pacjent może wyjąć produkt z lodówki i przechowywać go w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez jeden okres nie dłuższy niż 3 dni.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułkostrzykawka ze szkła typu I z zamocowaną na stałe stalową igłą i powlekaną teflonem końcówką tłoka.

Każda ampułkostrzykawka zawiera 0,75 ml roztworu do wstrzykiwań.

Każde opakowanie zawiera 1 lub 4 lub 6 ampułkostrzykawkę.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Instrukcje stosowania Retacrit:

1. Po wyjęciu z opakowania konturowego (blistra) jednej ampułkostrzykawki, należy sprawdzić czy roztwór jest przezroczysty, bezbarwny i bez widocznych cząstek.
2. Zdjąć kapturek ochronny z igły strzykawki i usunąć powietrze ze strzykawki i z igły przez ustawienie strzykawki w pozycji pionowej i delikatne naciśnięcie tłoka w górę.
3. Strzykawka jest teraz gotowa do użycia.

Nie wolno używać Retacrit, jeśli:

- blister nie jest szczelny lub został w jakikolwiek sposób uszkodzony
- roztwór nie jest bezbarwny lub zawiera widoczne cząstki

- roztwór wyciekł z ampułkostrzykawki lub wewnątrz blistra widoczne są skropliny
- istnieje możliwość, że był przez pomyłkę zamrożony

Produkt przeznaczony jest wyłącznie do jednorazowego użycia.

Nie wstrząsać.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Hospira UK Limited
Queensway
Royal Leamington Spa
Warwickshire
CV31 3RW
Wielka Brytania

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

EU/1/07/431/018
EU/1/07/431/022
EU/1/07/431/023

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

18/12/2007

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Retacrit 40000 j.m./1,0 ml – roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ampułkostrzykawka z 1,0 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 40000 jednostek międzynarodowych (j.m.) epoetyny zeta* (rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny). Roztwór zawiera 40000 j.m. epoetyny zeta na ml.

* Wytwarzana metodą rekombinacji DNA w liniach komórkowych CHO (*Chinese Hamster Ovary*).

Substancja pomocnicza:

Każda ampułkostrzykawka zawiera 0,50 mg fenyloalaniny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce.

Przezroczysty, bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie objawowej niedokrwistości związanej z przewlekłą niewydolnością nerek u pacjentów dorosłych i dzieci:
 - Leczenie niedokrwistości związanej z przewlekłą niewydolnością nerek (niedokrwistość w chorobach nerek) u pacjentów dorosłych i dzieci, poddawanych hemodializie, oraz u pacjentów dorosłych poddawanych dializie otrzewnowej (patrz punkt 4.4).
 - Leczenie ciężkiej niedokrwistości pochodzenia nerkowego z towarzyszącymi objawami klinicznymi u pacjentów dorosłych z niewydolnością nerek, nie poddawanych jeszcze dializie (patrz punkt 4.4).
- Leczenie niedokrwistości i zmniejszenie wymogów transfuzyjnych u otrzymujących chemioterapię pacjentów dorosłych z nowotworami litymi, złośliwym chłoniakiem lub szpiczakiem mnogim, narażonych na transfuzję według oceny ogólnego stanu pacjenta (np. stan układu sercowo-naczyniowego, niedokrwistość przed rozpoczęciem chemioterapii).
- Retacrit można wykorzystać do zwiększenia liczby autologicznych krwinek czerwonych u pacjentów przygotowywanych do zabiegu chirurgicznego z zastosowaniem autotransfuzji. W tym wskazaniu należy koniecznie rozważyć stosunek korzyści do ryzyka powikłań zakrzepowozatorowych. Leczenie wskazane jedynie u pacjentów z umiarkowaną niedokrwistością (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).
- Retacrit można stosować w celu zmniejszenia narażenia na przetoczenia krwi allogenicznej u dorosłych pacjentów bez niedoboru żelaza przed dużymi operacjami ortopedycznymi w trybie planowym, z wysokim ryzykiem powikłań po przetoczeniu krwi. Zastosowanie leku należy ograniczyć do chorych z umiarkowaną niedokrwistością (np. Hb 10-13 g/dl lub 6,2-8,1 mmol/l), w przypadku możliwości dokonania przetoczenia krwi autologicznej oraz przy przewidywanej umiarkowanej utracie krwi (od 900 do 1800 ml).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie za pomocą Retacrit musi być nadzorowane przez lekarzy posiadających doświadczenie w leczeniu pacjentów z wyżej podanymi wskazaniami.

Sposób podawania

- Leczenie objawowej niedokrwistości związanej z przewlekłą niewydolnością nerek u pacjentów dorosłych i dzieci:

Retacrit należy podawać podskórnie lub dożylnie.

Docelowe stężenie hemoglobiny mieści się w przedziale od 10 do 12 g/dl (6,2 - 7,5 mmol/l), z wyjątkiem dzieci, dla których stężenie hemoglobiny powinno się mieścić w przedziale od 9,5 do 11 g/dl (5,9-6,8 mmol/l). Nie należy przekraczać górnej granicy docelowego stężenia hemoglobiny.

Objawy i następstwa niedokrwistości mogą różnić się w zależności od wieku, płci i ogólnego nasilenia choroby; wymagane jest przeprowadzenie przez lekarza oceny przebiegu choroby i stanu klinicznego danego pacjenta. Retacrit należy podawać drogą podskórną lub dożylną do zwiększenia stężenia hemoglobiny nie przekraczając 12 g/dl (7,5 mmol/l). Ze względu na zmienność między poszczególnymi pacjentami, sporadycznie u poszczególnych pacjentów można obserwować uzyskanie stężenia powyżej lub poniżej docelowego stężenia hemoglobiny. Zmienność stężenia hemoglobiny należy korygować poprzez dostosowanie dawki, z uwzględnieniem docelowego zakresu stężeń od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Należy unikać utrzymywania stężenia hemoglobiny na poziomie ponad 12 g/dl (7,5 mmol/l); wskazówki dotyczące właściwej modyfikacji dawki przy wstąpieniu stężeń hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l) podano poniżej. Należy unikać zwiększania stężenia hemoglobiny o ponad 2 g/dl (1,25 mmol/l) w okresie czterech tygodni. Jeśli do tego dojdzie, należy odpowiednio zmodyfikować dawkę, zgodnie z podanymi zaleceniami.

Należy ściśle monitorować pacjentów, aby zapewnić, że do kontroli objawów niedokrwistości stosowana jest najmniejsza zatwierdzona dawka Retacrit.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek i klinicznie oczywistym niedokrwieniem mięśnia sercowego lub zastoinową niewydolnością serca, podtrzymywane stężenie hemoglobiny nie powinno przekroczyć górnej granicy docelowego stężenia hemoglobiny.

Pacjenci dorośli poddawani hemodializie

Retacrit należy podawać podskórnie lub dożylnie.

Leczenie składa się z dwóch faz:

1. Faza korygowania: 50 j.m./kg mc. 3 razy w tygodniu. Gdy konieczne jest dostosowanie dawki, należy ją dostosowywać w interwałach długości co najmniej czterech tygodni. W każdym kroku zwiększenie lub zmniejszenie dawki powinno wynosić 25 j.m./kg mc. 3 razy w tygodniu.
2. Faza podtrzymywania: Dostosowanie dawkowania w celu utrzymania stężenia hemoglobiny na żądanym stężeniu: hemoglobina (Hb) między 10 i 12 g/dl [6,2-7,5 mmol/l]. Zalecana całkowita dawka tygodniowa: między 75 a 300 j.m./kg mc..

Dostępne dane kliniczne wskazują, że pacjenci z bardzo niskim początkowym stężeniem hemoglobiny (<6 g/dl lub < 3,75 mmol/l) mogą wymagać wyższych dawek podtrzymujących, niż pacjenci, u których początkowa niedokrwistość nie była tak ciężka (hemoglobina > 8 g/dl lub > 5 mmol/l).

Dzieci poddawane hemodializie

Leczenie składa się z dwóch faz:

1. Faza korygowania: 50 j.m./kg mc 3 razy w tygodniu, podawane drogą dożylną. Gdy konieczne

jest dostosowanie dawki, należy ją dostosowywać w krokach po 25 j.m./kg mc, 3 razy w tygodniu, w interwałach długości co najmniej czterech tygodni, do osiągnięcia pożądanej wartości docelowej.

2. Faza podtrzymywania: Dostosowanie dawkowania w celu utrzymania stężenia hemoglobiny na żądanym stężeniu: hemoglobina (Hb) między 9,5 i 11 g/dl [5,9-6,8 mmol/l].

Zwykle dzieci i osoby dorastające o masie ciała poniżej 30 kg wymagają większych dawek podtrzymujących, niż dzieci o masie ciała powyżej 30 kg i dorośli. Poniższe dawki podtrzymujące były stosowane w trakcie badań klinicznych po 6 miesiącach leczenia.

	Dawka (j.m./kg podawana 3 razy w tygodniu)	
Masa ciała (kg)	Mediana	Zwykła dawka podtrzymująca:
< 10	100	75-150
10-30	75	60-150
> 30	33	30-100

Dostępne dane kliniczne wskazują, że pacjenci z bardzo niskim początkowym stężeniem hemoglobiny (<6,8 g/dl lub < 4,25 mmol/l) mogą wymagać wyższych dawek podtrzymujących, niż pacjenci, u których początkowe stężenie hemoglobiny było wyższe od 6,8 g/dl lub 4,25 mmol/l.

Dorośli pacjenci poddawani dializie otrzewnowej

Retacrit należy podawać podskórnie lub dożylnie.

Leczenie składa się z dwóch faz:

1. Faza korygowania: Dawka początkowa: 50 j.m./kg mc. 2 razy w tygodniu.
2. Faza podtrzymywania: Dostosowanie dawkowania w celu utrzymania stężenia hemoglobiny na żądanym stężeniu: hemoglobina (Hb) między 10 i 12 g/dl [6,2-7,5 mmol/l]. Dawka podtrzymująca między 25 i 50 j.m./kg mc, podawana 2 razy w tygodniu w 2 równych dawkach.

- *Pacjenci dorośli z niewydolnością nerek jeszcze nie leczeni dializą*

Retacrit należy podawać podskórnie lub dożylnie.

Leczenie składa się z dwóch faz:

1. Faza korygowania: Dawka początkowa 50 j.m./kg mc. podawana 3 razy w tygodniu, po której w razie konieczności następuje zwiększenie dawki w krokach po 25 j.m./kg mc. (3 razy w tygodniu), aż do osiągnięcia pożądanej wartości docelowej (zwiększenie należy przeprowadzić w interwałach długości co najmniej czterech tygodni).
2. Faza podtrzymywania: Dostosowanie dawkowania w celu utrzymania stężenia hemoglobiny na żądanym stężeniu: hemoglobina (Hb) między 10 i 12 g/dl [6,2-7,5 mmol/l]. Dawka podtrzymująca między 17 i 33 j.m./kg mc. podawana 3 razy w tygodniu).

Nie wolno podawać dawki większej niż 200 j.m./kg mc., 3 razy na tydzień.

– *Leczenie pacjentów z niedokrwistością w przebiegu chemioterapii*

U pacjentów z niedokrwistością (tj. stężenie hemoglobiny ≤ 10 g/dl (6.2 mmol/l) Retacrit należy podawać drogą podskórną. Objawy i następstwa niedokrwistości mogą różnić się w zależności od wieku, płci i ogólnego nasilenia choroby; wymagane jest przeprowadzenie przez lekarza oceny

przebiegu choroby i stanu klinicznego danego pacjenta.

Ze względu na zmienność między poszczególnymi pacjentami, sporadycznie u poszczególnych pacjentów można obserwować uzyskanie stężenia powyżej lub poniżej docelowego stężenia hemoglobiny. Zmienność stężenia hemoglobiny należy korygować poprzez dostosowanie dawki, z uwzględnieniem docelowego zakresu stężeń od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać utrzymywania stężenia hemoglobiny na poziomie ponad 12 g/dl (7,5 mmol/l); wskazówki dotyczące właściwej modyfikacji dawki przy wstąpieniu stężeń hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l) podano poniżej. Należy unikać zwiększania stężenia hemoglobiny o ponad 2 g/dl (1,25 mmol/l) w okresie czterech tygodni. Jeśli do tego dojdzie, należy odpowiednio zmodyfikować dawkę, zgodnie z podanymi zaleceniami.

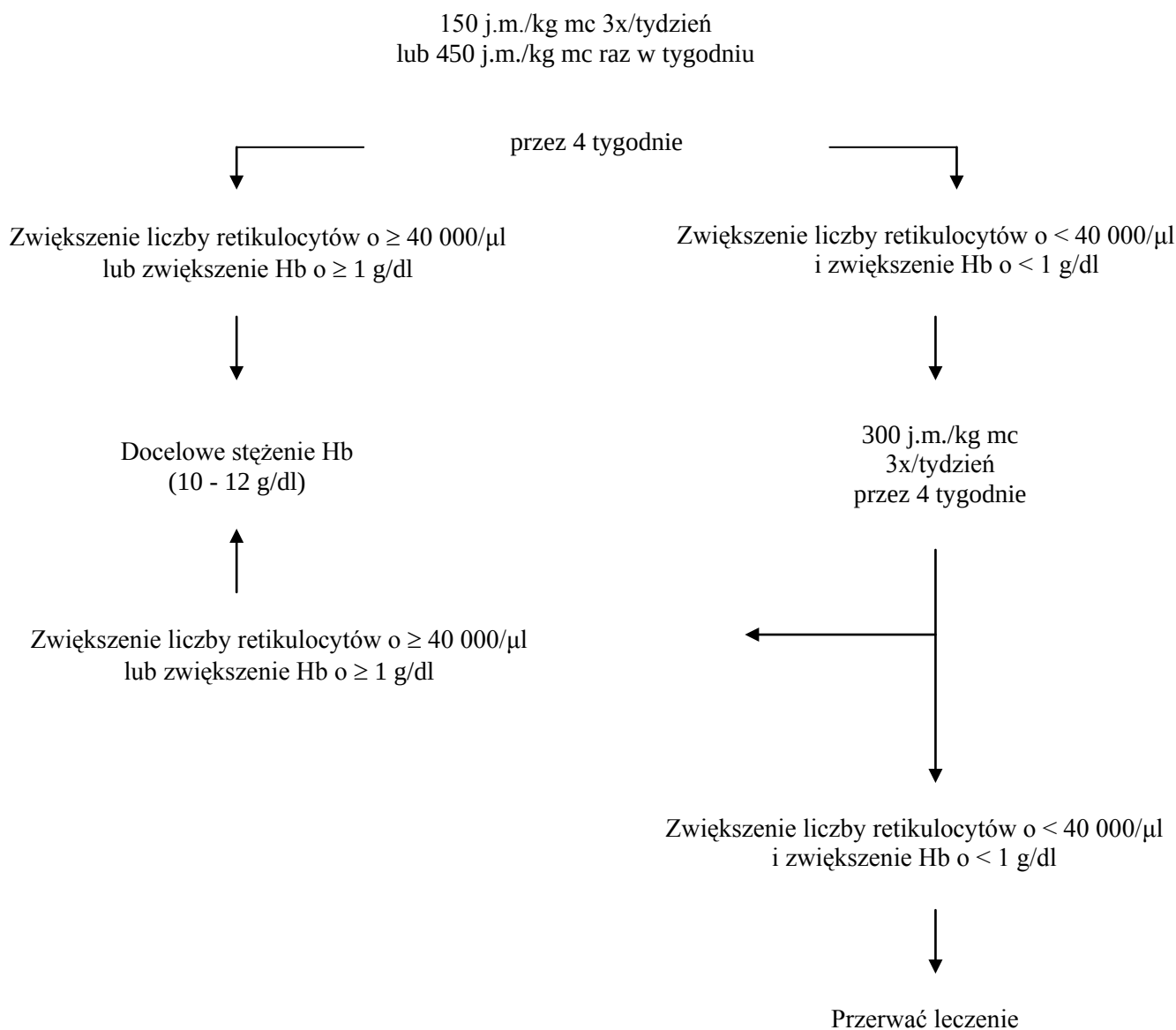
Należy ściśle monitorować pacjentów, aby zapewnić, że do kontroli objawów niedokrwistości stosowana jest najmniejsza zatwierdzona dawka Retacrit.

Leczenie Retacrit należy kontynuować przez miesiąc po zakończeniu chemioterapii.

Dawka początkowa wynosi 150 j.m./kg mc. ciała, podawana podskórnie 3 razy w tygodniu. Alternatywnie, Retacrit można podawać podskórnie raz w tygodniu w dawce początkowej 450 j.m./kg.

Jeśli po 4 tygodniach leczenia stężenie hemoglobiny wzrosło o co najmniej 1 g/dl (0,62 mmol/l) lub zwiększa się liczba retikulocytów o $\geq 40\,000$ komórek/ μ l ponad wartość wyjściową, dawka powinna pozostać na stężenie 150 j.m./kg podawanych 3 razy w tygodniu, lub na stężenie 450 j.m./kg raz w tygodniu. Jeśli zwiększenie stężenia hemoglobiny jest mniejsze niż 1 g/dl ($< 0,62$ mmol/l) a liczba retikulocytów wzrosła o mniej niż 40 000 komórek/ μ l ponad wartość wyjściową, należy zwiększyć dawkę do 300 j.m./kg mc. podawanych 3 razy w tygodniu. Jeśli po kolejnych 4 tygodniach podawania 300 j.m./kg mc. 3 razy w tygodniu stężenie hemoglobiny wzrosło o 1 g/dl (0,62 mmol/l) albo więcej, lub liczba retikulocytów powyżej wzrosła o 40 000 komórek/ μ l lub więcej, dawka powinna pozostać na stężenie 300 j.m./kg podawanych 3 razy w tygodniu. Jeśli jednak stężenie hemoglobiny zwiększy się o mniej niż 1 g/dl ($< 0,62$ mmol/l), zaś liczba retikulocytów wzrosła o mniej niż 40 000 komórek/ μ l ponad wartość wyjściową, uzyskanie odpowiedzi jest mało prawdopodobne i należy przerwać podawanie leku.

Zalecany sposób dawkowania przedstawia poniższy schemat:



Po osiągnięciu celu terapeutycznego u danego pacjenta należy zmniejszyć dawkę o 25% do 50%, aby utrzymać stężenie hemoglobiny na tym poziomie. Należy rozważyć odpowiednie dostosowanie wielkości dawki.

Dostosowanie dawki

Przy szybkości zwiększania stężenia hemoglobiny większej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) w ciągu miesiąca, należy zmniejszyć dawkę Retacrit o ok. 25 do 50%. Jeśli stężenie hemoglobiny przewyższa 12 g/dl (7,5 mmol/l), leczenie należy przerwać, póki stężenie nie spadnie do 12 g/dl (7,5 mmol/l) lub niżej, a następnie podjąć ponownie leczenie podając dawkę Retacrit o 25% niższą od poprzedniej dawki.

– Leczenie pacjentów dorosłych zakwalifikowanych do zabiegu chirurgicznego z zastosowaniem autotransfuzji

Retacrit należy podawać drogą dożylną.

W przypadku pobierania krwi, Retacrit należy podać po zakończeniu procedury pobierania krwi.

Pacjenci z łagodną niedokrwistością (wartość hematokrytu 33-39%), wymagającą wcześniejszego podania 4 lub więcej jednostek krwi, powinni być leczeni Retacrit w dawce 600 j.m./kg masy ciała, podawanej 2 razy w tygodniu przez 3 tygodnie przed zabiegiem chirurgicznym.

Wszyscy pacjenci otrzymujący Retacrit powinni otrzymywać odpowiednie uzupełnienie żelaza (np. doustne podawanie dawki 200 mg żelaza pierwiastkowego na dobę) przez cały czas leczenia. Uzupełnienie żelaza należy rozpocząć możliwie szybko, nawet kilka tygodni przed rozpoczęciem procedury pobierania autologicznych krwinek, aby osiągnąć duży zapas żelaza przed rozpoczęciem podawania Retacrit.

Leczenie pacjentów dorosłych zakwalifikowanych do dużych operacji ortopedycznych w trybie planowym

Retacrit należy podawać drogą podskórną.

Dawkę 600 j.m./kg mc. należy podawać raz na tydzień przez trzy tygodnie (dni 21, 14 i 7) przed operacją i w dniu operacji (dzień 0). Jeśli trzeba skrócić czas przygotowania do operacji do poniżej trzech tygodni, należy podawać dawkę 300 j.m./kg mc. raz na dobę przez 10 kolejnych dni przed operacją, w dniu operacji i przez cztery dni po operacji. Jeśli w badaniach hematologicznych w okresie przedoperacyjnym stężenie hemoglobiny osiągnie wartość 15 g/dl lub większą, podawanie produktu Retacrit należy przerwać i nie podawać kolejnych dawek.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Retacrit należy wyrównać niedobór żelaza. Dodatkowo, w trakcie leczenia produktem Retacrit wszyscy pacjenci powinni otrzymywać właściwą suplementację żelaza (np. doustnie 200 mg żelaza Fe²⁺ na dobę). Jeśli to możliwe, w celu uzyskania odpowiednich zapasów żelaza uzupełnianie żelaza należy rozpocząć przed leczeniem produktem Retacrit.

Sposób podawania

Instrukcja postępowania z produktem leczniczym przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Podawanie dożylnie

Dawkę należy podawać przez co najmniej 1-5 minut, w zależności od wielkości całej dawki. U pacjentów poddawanych hemodializie, można podać dużą jednorazową dawkę w trakcie sesji dializy poprzez odpowiedni wlot dożylny w linii dializowania. Alternatywnie, wstrzyknięcia można dokonać na zakończenie sesji dializy poprzez przetokę w drenach dochodzących do igły, po czym należy podać 10 ml roztworu chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%), aby przepłukać dreny i zapewnić wprowadzenie produktu do systemu krążenia.

Wolniejsze wstrzykiwanie zaleca się u pacjentów, którzy reagują na leczenie pojawieniem się objawów grypopodobnych.

Leku Retacrit nie należy podawać w infuzji dożylniej.

Leku Retacrit nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi (patrz punkt 6.2).

Podawanie podskórne

Ogólnie rzecz biorąc, nie należy przekraczać maksymalnej objętości 1 ml na jedno wstrzyknięcie. W przypadku większych objętości, należy dokonać wstrzyknięcia w więcej niż jednym miejscu.

Zastrzyki aplikuje się w kończyny oraz przednią ścianę jamy brzusznej.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Pacjentom, u których leczenie dowolną erytropoetyną prowadzi do wybiórczej aplazji czerwonych krwinek (PRCA – *Pure Red Cell Aplasia*), nie wolno podawać Retacrit ani żadnej innej erytropoetyny (patrz punkt 4.4).
- Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze.
- Podawanie preparatu 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 stwierdzoną w wywiadzie.
- We wskazaniu do dużych operacji ortopedycznych produkt jest przeciwwskazany u pacjentów z zaawansowaną chorobą tętnic wieńcowych, obwodowych, szyjnych lub mózgowych, w tym u chorych ze świeżym zawałem serca lub epizodem mózgowo-naczyniowym.
 - Pacjenci, którzy z jakiegokolwiek powodu nie mogą otrzymywać odpowiedniej profilaktyki przeciwzakrzepowej.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Informacje ogólne

Podobnie jak u wszystkich pacjentów otrzymujących erytropoetynę, może pojawić się wzrost ciśnienia krwi w trakcie leczenia za pomocą Retacrit. U wszystkich pacjentów nigdy nie leczonych epoetyną jak też u pacjentów poddanych leczeniu wstępnemu należy ściśle monitorować i odpowiednio kontrolować ciśnienie krwi przed rozpoczęciem, w chwili rozpoczęcia oraz w trakcie leczenia za pomocą Retacrit. Może zająć konieczność wprowadzenia dodatkowego leczenia przeciw nadciśnieniu lub zwiększenia już prowadzonego leczenia przeciw nadciśnieniu. Jeśli ciśnienie krwi nie poddaje się kontroli, należy przerwać podawanie Retacrit.

Retacrit należy również stosować ostrożnie u pacjentów z padaczką oraz przewlekłą niewydolnością wątroby.

Podczas leczenia erytropoetyną 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.

Wszelkie inne przyczyny niedokrwistości (niedobór żelaza, hemoliza, utrata krwi, niedobory witaminy B₁₂ lub soli kwasu foliowego) powinny zostać wzięte pod uwagę i poddane leczeniu przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia za pomocą Retacrit. W większości przypadków, jednocześnie ze zwiększeniem wartości hematokrytu występuje zmniejszenie stężenia ferrytyny w surowicy. Aby zapewnić optymalną reakcję na erytropoetynę, należy zapewnić odpowiednie zapasy żelaza:

- uzupełnienie żelaza, np. zaleca się podawanie doustne 200-300 mg/dobę (100-200 mg/dobę u dzieci) u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, u których stężenie ferrytyny w surowicy wynosi poniżej 100 ng/ml
- zaleca się doustne podawanie 200-300 mg żelaza /dobę u wszystkich pacjentów chorych na nowotwory, u których wysycenie transferyny wynosi poniżej 20%.

Wszystkie te dodatkowe czynniki związane z niedokrwistością należy dokładnie rozważyć przy podejmowaniu decyzji o zwiększeniu dawki erytropoetyny u pacjentów chorych na nowotwory.

Jeśli wystąpi paradoksalne zmniejszenie stężenia hemoglobiny i ciężka niedokrwistość połączona ze zmniejszeniem liczby retikulocytów, należy przerwać leczenie epoetyną i wykonać badanie na obecność przeciwciał przeciw erytropoetynie. Zgłaszano przypadki występowania takich przeciwciał u pacjentów z zapaleniem wątroby typu C, leczonych jednocześnie interferonem i rybawiryną oraz epoetynami. Nie jest zatwierdzone wskazanie do stosowania epoetyn w przypadku niedokrwistości występującej w przebiegu zapalenia wątroby typu C.

W celu poprawy kontroli stosowania czynników stymulujących erytropoezę (ESA, ang. *Erythropoiesis Stimulating Agents*), w dokumentacji pacjenta należy wyraźnie odnotować nazwę przepisanego czynnika stymulującego erytropoezę (ESA).

Podczas przygotowania do zabiegów chirurgicznych zawsze trzeba przestrzegać dobrych praktyk zarządzania zasobami krwi.

Ten produkt leczniczy zawiera fenyloalaninę, która może być szkodliwa dla osób chorych na fenyloketonurię.

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, tzn. zasadniczo jest "wolny od sodu".

Pacjenci zakwalifikowani do dużych operacji ortopedycznych w trybie planowym

U pacjentów zakwalifikowanych do dużych operacji ortopedycznych w trybie planowym, przed rozpoczęciem leczenia produktem Retacrit należy ustalić przyczynę niedokrwistości i jeśli to możliwe wdrożyć odpowiednie leczenie.

W tej populacji może występować ryzyko incydentów zakrzepowych i należy starannie rozważyć tę możliwość wobec korzyści wynikających z leczenia.

Pacjenci powinni otrzymywać odpowiednią profilaktykę przeciwzakrzepową, ponieważ u chorych poddawanych zabiegom operacyjnym mogą wystąpić zaburzenia zakrzepowe i naczyniowe, zwłaszcza u osób z istniejącymi chorobami sercowo-naczyniowymi. Ponadto należy podjąć szczególne środki ostrożności u pacjentów ze skłonnością do rozwoju zakrzepicy żył głębokich. Również u pacjentów z wyjściowym stężeniem hemoglobiny > 13 g/dl nie można wykluczyć, że leczenie produktem Retacrit może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem zaburzeń zakrzepowych w okresie pooperacyjnym. Z tego względu leku nie należy stosować u pacjentów z wyjściowym stężeniem hemoglobiny > 13 g/dl.

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek

Stężenie hemoglobiny

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek podtrzymywane stężenie hemoglobiny nie powinno przekroczyć górnej granicy docelowego stężenia hemoglobiny, zgodnie z zaleceniami w punkcie 4.2. W badaniach klinicznych obserwowano zwiększone ryzyko zgonu, poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych lub zdarzeń naczyniowo-mózgowych, w tym udaru mózgu, przy podawaniu ESA do uzyskania docelowego stężenia hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrolowane badania kliniczne nie wykazały istotnych korzyści związanych z podawaniem epoetyn przy stężeniu hemoglobiny przekraczającym stężenie wymagane do opanowania objawów niedokrwistości i uniknięcia przetoczenia krwi.

Należy regularnie oznaczać stężenie hemoglobiny aż do chwili jego ustabilizowania, a później pomiary należy wykonywać okresowo. Aby zminimalizować ryzyko zwiększenia nadciśnienia lub pogorszenia nadciśnienia, szybkość zwiększania stężenia hemoglobiny powinna wynosić w przybliżeniu 1 g/dl (0,62 mmol/l) na miesiąc i nie powinna przekraczać 2 g/dl (1,25 mmol/l) na miesiąc.

Pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek leczonych produktem Retacrit podawanym drogą podskórną należy regularnie obserwować, czy nie wystąpi zmniejszenie skuteczności, zdefiniowane jako brak lub zmniejszenie reakcji na leczenie u pacjentów, którzy uprzednio reagowali na takie leczenie. Taki stan charakteryzuje się utrzymującym się zmniejszeniem stężenia hemoglobiny, zamiast jej zwiększenia, co powinno występować podczas podawania produktu Retacrit.

Wobec braku reakcji na leczenie erytropoetyną należy zidentyfikować czynniki sprawcze. Obejmują one: niedobór żelaza, soli kwasu foliowego lub witaminy B₁₂; zatrucie glinem; współistniejące infekcje; stany zapalne lub urazowe; utajoną utratę krwi; hemolizę oraz zwłóknienie szpiku kostnego z dowolnych przyczyn.

Bardzo rzadko opisywano przypadki wybiórczej aplazji czerwonych krwinek (PRCA) wywołanej obecnością przeciwciał u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, którym podawano erytropoetynę drogą podskórną. U pacjentów, u których występuje gwałtowny spadek skuteczności, definiowany przez obniżenie stężenia hemoglobiny (1-2 g/dl w ciągu miesiąca) oraz zwiększone zapotrzebowanie na transfuzje, należy zmierzyć liczbę retikulocytów i zbadać typowe przyczyny braku reakcji (np. niedobory żelaza, soli kwasu foliowego lub witaminy B₁₂, zatrucie glinem, infekcja lub stan zapalny, utrata krwi i hemoliza). Jeśli przyczyna nie zostanie ustalona, należy rozważyć badanie szpiku, konieczne w diagnozowaniu PRCA.

Jeśli zdiagnozowana zostanie PRCA, należy natychmiast przerwać leczenie za pomocą Retacrit i rozważyć przeprowadzenie badań na obecność przeciwciał skierowanych przeciwko erytropoetynom.

U tych pacjentów nie należy zamieniać leku na inny, ponieważ przeciwciała skierowane przeciwko erytropoetynom reagują krzyżowo z innymi erytropoetynami. Należy wykluczyć inne przyczyny PRCA i wszcząć odpowiednie leczenie.

Zaleca się regularną kontrolę liczby retikulocytów w celu wykrycia możliwego pojawienia się braku skuteczności u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerkową.

W pojedynczych przypadkach zaobserwowano hiperkaliemię. U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerkową korekcja niedokrwistości może prowadzić do zwiększenia apetytu oraz zwiększonego przyjmowania potasu i białek. Może zająć konieczność okresowego dostosowania zaleceń dot. dializy, w celu zachowania stężenia mocznika, kreatyniny i potasu w żądanym przedziale. U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek należy kontrolować stężenie elektrolitów w osoczu. Jeśli podczas leczenia wykryte zostanie wysokie (lub rosnące) stężenie potasu w osoczu, należy rozważyć przerwanie podawania erytropoetyny do czasu uzyskania normalizacji stężenia (skorygowania hiperkaliemii).

W związku ze zwiększeniem wartości hematokrytu w trakcie leczenia erytropoetyną, często niezbędne jest zwiększenie dawki heparyny podczas hemodializy. Nieodpowiednia dawka heparyny może prowadzić do niedrożności systemu dializacyjnego.

Informacje dostępne do tej chwili wskazują, że korekcja niedokrwistości za pomocą erytropoetyny u pacjentów dorosłych z niewydolnością nerek, którzy jeszcze nie są poddawani dializie, nie powoduje zwiększenia tempa nasilania się niewydolności nerek.

Dorośli pacjenci z objawową niedokrwistością poddawani chemioterapii z powodu choroby nowotworowej

Podczas oceny, czy leczenie Retacrit jest odpowiednie (ryzyko konieczności poddania pacjenta transfuzji) u pacjentów poddawanych chemioterapii z powodu choroby nowotworowej, należy wziąć pod uwagę 2-3 tygodniowe opóźnienie między podaniem erytropoetyny a wywołanym erytropoetyną pojawieniem się krwinek czerwonych.

Należy ściśle monitorować stężenie hemoglobiny aż do chwili jego ustabilizowania, a później pomiary należy wykonywać okresowo. Jeśli szybkość zwiększania stężenia hemoglobiny przekracza 2 g/dl (1,25 mmol/l) na miesiąc, lub stężenie hemoglobiny przekracza 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy przeprowadzić dostosowanie dawkowania ściśle według wskazań wyszczególnionych w punkcie 4.2, w celu zminimalizowania zagrożenia powikłaniami zakrzepowymi (patrz punkt 4.2).

Ponieważ zaobserwowano zwiększoną częstość naczyniowych zdarzeń zakrzepowych (ang. TVE) u pacjentów z nowotworem, otrzymujących czynnik erytropoetynowy (patrz punkt 4.8), należy starannie zważyć to ryzyko i korzyści wynikające z leczenia Retacrit, szczególnie w przypadku pacjentów z nowotworem, u których ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowych jest podwyższone, np. z powodu otyłości lub naczyniowych zdarzeń zakrzepowych stwierdzonych w wywiadzie (np. zakrzepica żył głębokich lub zator tętnicy płucnej).

Pacjenci dorośli przygotowujący do zabiegu chirurgicznego z zastosowaniem autotransfuzji

Należy uwzględnić wszystkie specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności związane z procedurami przedoperacyjnych autologicznych przetoczeń krwi, szczególnie z przetoczeniami uzupełniającymi ubytek krwi.

Działanie leku na rozwój nowotworu

Epoetyny są czynnikami wzrostu, które przede wszystkim stymulują wytwarzanie krwinek czerwonych. Receptory erytropoetyny mogą występować na powierzchni wielu różnych komórek nowotworowych. Podobnie jak przy wszystkich czynnikach wzrostu, istnieje obawa, że epoetyny mogą pobudzać wzrost różnych nowotworów złośliwych. W kilku kontrolowanych badaniach

klinicznych nie wykazano, by epoetyny korzystnie wpływały na całkowite przeżycie lub zmniejszenie ryzyka rozwoju guza u pacjentów z niedokrwistością i z nowotworem.

W kilku kontrolowanych badaniach klinicznych, w których epoetyny podawane były chorym na różne typy częstych nowotworów, takie jak rak płaskonabłonkowy regionu głowy i szyi, rak płuca oraz rak sutka, obserwowano niewyjaśniony wzrost śmiertelności.

W kontrolowanych badaniach klinicznych zastosowanie epoetyny alfa i innych czynników pobudzających erytropoezę wykazano:

- skrócenie czasu do progresji raka u pacjentów z zaawansowanym rakiem regionu głowy i szyi leczonych radioterapią przy podawaniu leku do uzyskania stężenia docelowego hemoglobiny przekraczającego 14 g/dl (8,7 mmol/l),
- skrócenie całkowitego przeżycia i zwiększenie liczby zgonów związane z progresją choroby po 4 miesiącach u pacjentów z rakiem piersi z przerzutami leczonych chemioterapią przy podawaniu leku do uzyskania stężenia docelowego hemoglobiny przekraczającego 12 - 14 g/dl (7,5 - 8,7 mmol/l),
- zwiększenie ryzyka zgonu przy podawaniu leku do uzyskania stężenia docelowego hemoglobiny 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacjentów z aktywnym nowotworem złośliwym nie leczonym chemioterapią ani radioterapią. W tej populacji pacjentów nie ma wskazań do stosowania czynników pobudzających erytropoezę.

Biorąc pod uwagę powyższe kwestie, w niektórych sytuacjach preferowaną metodą leczenia niedokrwistości u pacjentów z rakiem powinna być transfuzja krwi. Decyzję o zastosowaniu rekombinowanej erytropoetyny należy podjąć po ocenie korzyści i ryzyka dla danego pacjenta, a także biorąc pod uwagę konkretny kontekst kliniczny. Czynniki, które należy rozważyć w tej ocenie, obejmują rodzaj nowotworu i jego stopień zaawansowania, nasilenie niedokrwistości, przewidywaną długość życia, środowisko, w którym pacjent jest leczony oraz preferencje pacjenta (patrz punkt 5.1).

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Brak dowodów potwierdzających wpływ erytropoetyny na metabolizm innych produktów leczniczych.

Istnieje jednak możliwość interakcji z innymi produktami leczniczymi, ponieważ cyklosporyna wiązana jest przez erytrocyty. Jeśli erytropoetyna stosowana jest równocześnie z cyklosporyną, należy kontrolować stężenie cyklosporyny we krwi pacjenta i dostosować dawki cyklosporyny odpowiednio do wzrastających wartości hematokrytu.

Brak danych wskazujących na interakcję pomiędzy epoetyną alfa i G-CSF (czynnik stymulujący powstawanie granulocytów) lub GM-CSF (czynnik stymulujący powstawanie granulocytów i makrofagów) pod względem różnicowania hematologicznego lub proliferacji komórek guza uzyskanych drogą biopsji, ocenianych w badaniach *in vitro*.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Nie przeprowadzono odpowiednich, dobrze kontrolowanych badań u kobiet ciężarnych. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). W związku z tym, erytropoetynę należy stosować w okresie ciąży i laktacji jedynie wtedy, kiedy potencjalne korzyści związane z podawaniem leku przeważają nad ryzykiem dla płodu.

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

Retacrit nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Retacrit jest biologicznym produktem leczniczym. Dane uzyskane w badaniach klinicznych nad

Retacrit są zgodne z profilem bezpieczeństwa innych erytropoetyn dopuszczonych do użytku. Na podstawie wyników badań klinicznych nad innymi erytropoetynami dopuszczonymi do użytku, szacuje się, że u około 8% pacjentów leczonych erytropoetyną wystąpią objawy niepożądane. Objawy niepożądane podczas leczenia erytropoetyną obserwuje się głównie u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek lub z chorobą nowotworową i są to najczęściej: zależne od dawki podwyższenie ciśnienia tętniczego krwi oraz bóle głowy. Może wystąpić przełom nadciśnieniowy z objawami typu encefalopatii. Należy zwrócić uwagę na nagłe kłujące bóle głowy o typie migreny, które mogą być sygnałem ostrzegawczym.

U pacjentów otrzymujących leki erytropoetyczne, opisywano zakrzepowe zdarzenia naczyniowe, takie jak niedokrwienie mięśnia sercowego, zawał serca, epizody naczyniomózgowe (krwotok mózgowy i udar mózgu), przemijające napady niedokrwienne, zakrzepica żył głębokich, zakrzepica tętnicza, zatory płucne, tętniaki, zakrzepica naczyń siatkówki i wykrzepianie w sztucznej nerce.

Erytroblastopenia (PRCA) zależna od przeciwciał była opisywana po miesiącach lub latach leczenia epoetyną alfa. U większości tych pacjentów stwierdzono przeciwciała przeciwko erytropoetynom (patrz punkty 4.3 i 4.4).

W tym punkcie częstość występowania działań niepożądanych zdefiniowano następująco: bardzo często (>1/10); często (>1/100 do <10); niezbyt często (>1/1000 do <100); rzadko (>1/10 000 do <1000); bardzo rzadko (<10 000); częstość nieznana (nie można ocenić częstości na podstawie dostępnych danych);

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo rzadko	Małopłytkowość (patrz punkt 4.4)
	Nie znana	Erytroblastopenia zależna od przeciwciał (PRCA)
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Reakcje nadwrażliwości
	Bardzo rzadko	Reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Zawroty głowy (u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek), ból głowy (u pacjentów z nowotworami)
	Często	Zawroty głowy (u pacjentów z nowotworami), ból głowy (u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek), udar mózgu
	Niezbyt często	Krwotok mózgowy
	Nie znana	Zawał mózgu, przemijające napady niedokrwienne, encefalopatia z powodu przełomu nadciśnieniowego
Zaburzenia oka	Nie znana	Zakrzepica naczyń siatkówki
Zaburzenia serca	Nie znana	Niedokrwienie mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe	Często	Zakrzepica żył głębokich (u pacjentów z nowotworami)
	Nie znana	Tętniaki, zakrzepica naczyń tętniczych, zakrzepica żył głębokich (u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek), przełom nadciśnieniowy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej	Często	Zator płucny (u pacjentów z nowotworami)

i śródpiersia	Nie znana	Zator płucny (u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Nieswoiste wysypki skórne
	Bardzo rzadko	Obrzęk naczynioruchowy
	Nie znana	Świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból stawów (u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek)
	Często	Ból stawów (u pacjentów z nowotworami)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Objawy podobne do grypy (u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek), osłabienie (u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek), uczucie zmęczenia (u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek)
	Często	Objawy podobne do grypy (u pacjentów z nowotworami), osłabienie (u pacjentów z nowotworami), uczucie zmęczenia (u pacjentów z nowotworami)
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Często	Zakrzepy powstające w sztucznej nerce

Pacjenci dorośli i pediatryczni poddawani hemodializie, pacjenci dorośli poddawani dializie otrzewnowej i pacjenci dorośli z niewydolnością nerek nie poddawani jeszcze dializoterapii

Najczęstszym działaniem niepożądanym podczas leczenia epoetyną alfa jest zależne od dawki zwiększenie ciśnienia tętniczego lub nasilenie istniejącego nadciśnienia. Zwiększenie ciśnienia tętniczego można kontrolować lekami. Ponadto zaleca się monitorowanie ciśnienia tętniczego, szczególnie na początku leczenia. W pojedynczych przypadkach u pacjentów z prawidłowym lub niskim ciśnieniem tętniczym krwi obserwowano również następujące reakcje: przełom nadciśnieniowy z objawami typu encefalopatii (np. bóle głowy i stan splątania) i uogólnione drgawki toniczno-kloniczne, wymagające natychmiastowej opieki lekarskiej i intensywnej opieki medycznej. Należy zwrócić szczególną uwagę na nagłe kłujące bóle głowy o typie migreny, które mogą być sygnałem ostrzegawczym.

Mogą powstawać zakrzepy w obrębie przetoki tętniczo-żylniej, zwłaszcza u pacjentów z tendencją do hipotonii lub z powikłaniami przetoki tętniczo-żylniej (np. zwężenia, tętniaki, itd.). U tych pacjentów zaleca się wczesną kontrolę przetoki i profilaktykę przeciwzakrzepową, np. przez podawanie kwasu acetylosalicylowego.

Pacjenci dorośli z nowotworem i objawową niedokrwistością leczeni chemioterapią

U pacjentów leczonych epoetyną alfa może wystąpić nadciśnienie tętnicze, więc należy ściśle kontrolować stężenie hemoglobiny i ciśnienie tętnicze krwi.

U pacjentów otrzymujących leki erytropoetyczne obserwowano zwiększoną częstość występowania zakrzepowych zdarzeń naczyniowych (patrz punkt 4.4 i punkt 4.8 - Ogólne).

Pacjenci przygotowujący do zabiegów chirurgicznych

Niezależnie od leczenia erytropoetyną, u pacjentów poddawanych zabiegowi chirurgicznemu mogą wystąpić powikłania zakrzepowe i naczyniowe, szczególnie u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego po wielokrotnych zabiegach upuszczania krwi. Dlatego u takich pacjentów należy przeprowadzić rutynowe przetoczenie uzupełniające ubytek krwi.

U pacjentów z wyjściowym stężeniem hemoglobiny > 13 g/dl nie można wykluczyć, że leczenie produktem Retacrit może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem naczyniowych zdarzeń zakrzepowych w okresie pooperacyjnym.

4.9 Przedawkowanie

Przedział terapeutyczny erytropoetyny jest bardzo szeroki. Przedawkowanie erytropoetyny może wywołać skutki będące przedłużeniem skutków farmakologicznych hormonu. Można dokonać upuszczenia krwi w razie zbyt wysokiego stężenia hemoglobiny. Należy zapewnić dodatkową opiekę wspomagającą w razie konieczności.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w niedokrwistości, erytropoetyna
Kod ATC: B03XA01

Retacrit jest biopodobnym produktem leczniczym. Szczegółowe informacje są dostępne na stronie internetowej European Medicines Agency: <http://www.ema.europa.eu>.

Erytropoetyna jest glikoproteiną, która – jako czynnik stymulujący mitozę oraz hormon odpowiedzialny za różnicowanie się komórek – pobudza tworzenie się erytrocytów z komórek prekursorowych przedziału hemocytoblastu.

Pozorna masa cząsteczkowa erytropoetyny wynosi 32 000 – 40 000 daltonów. Część białkowa cząsteczki odpowiada za ok. 58% całkowitej masy cząsteczkowej i składa się ze 165 aminokwasów. Cztery łańcuchy węglowodanowe łączą się z białkiem przez trzy wiązania N-glikozydowe i jedno wiązanie O-glikozydowe. Epoetyna zeta ma identyczną sekwencję aminokwasów i skład węglowodanowy jak endogenna ludzka erytropoetyna, izolowana z moczu chorych na niedokrwistość. Skuteczność biologiczną erytropoetyny wykazano w wielu modelach zwierzęcych *in vivo* (na szczurach zdrowych i z niedokrwistością oraz na myszach z polycytemią). Po podaniu erytropoetyny zwiększa się liczba erytrocytów, stężenie hemoglobiny i liczba retikulocytów, a także zwiększa się wbudowywanie żelaza ⁵⁹Fe.

In vitro, po inkubacji z erytropoetyną, wykazano zwiększenie wbudowywania ³H-tymidyny do erytroidalnych komórek jądrzastych śledziony (w hodowli komórek śledziony mysiej). W badaniach na hodowlach komórek szpiku ludzkiego można było wykazać, że erytropoetyna swoiście pobudza wytwarzanie krwinek czerwonych i nie wywiera wpływu na powstawanie krwinek białych. Nie było możliwe wykazanie, aby erytropoetyna działała cytotoksycznie na komórki szpiku kostnego.

Jak w przypadku innych krwiotwórczych czynników wzrostu, wykazano *in vitro* pobudzające właściwości erytropoetyny wobec komórek śródbłonna.

721 pacjentów chorych na nowotwór, otrzymujących chemioterapię bez platyny objęto trzema badaniami kontrolowanymi placebo, w tym 389 pacjentów ze złośliwymi nowotworami hematologicznymi (221 – szpiczak mnogi, 144 – chłoniak nieziarniczy i 24 inne złośliwe nowotwory hematologiczne) oraz 332 pacjentów z nowotworami litymi (172 – nowotwory piersi, 64 – nowotwory ginekologiczne, 23 – nowotwory płuc, 22 – nowotwory prostaty, 21 – nowotwory żołądkowo-jelitowe i 30 innych odmian nowotworów). Dwa duże badania otwarte objęły 2697 pacjentów chorych na nowotwory i otrzymujących chemioterapię bez platyny, w tym 1895 z nowotworami litymi (683 –

nowotwory piersi, 260 – nowotwory płuc, 174 – nowotwory ginekologiczne, 300 – nowotwory żołądkowo-jelitowe i 478 innych odmian nowotworów) i 802 pacjentów z nowotworami hematologicznymi.

Prospektywne, randomizowane, kontrolowane placebo badanie, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby na 375 pacjentach z niedokrwistością, chorych na różne formy nowotworów (z wyjątkiem nowotworów złośliwych pochodzenia szpikowego) wykazało znaczącą redukcję następstw związanych z niedokrwistością (np. zmęczenie, obniżenie energii oraz ruchliwości), mierzonych za pomocą następujących instrumentów i skal: ogólna skala Funkcjonalnej Oceny Leczenia Nowotworów - Niedokrwistość (ang. FACT-An), podskala FACT-An - Osłabienie oraz Liniowa Skala Analogowa Nowotworów (ang. CLAS). Dwa inne, mniejsze badania randomizowane i kontrolowane placebo nie wykazały znaczącej poprawy parametrów jakości życia, odpowiednio, na skalach EORTC-QLQ-C30 oraz CLAS.

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

Przeżywalność i progresję nowotworu badano w pięciu kontrolowanych badaniach klinicznych obejmujących 2833 pacjentów, z czego cztery badania prowadzono metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolą stosującą placebo, natomiast jedno badanie było badaniem otwartym. Badania obejmowały zarówno pacjentów leczonych chemioterapią (dwa badania) jak i oceniały populację pacjentów, u których nie ma wskazań do stosowania czynników pobudzających erytropoezę: niedokrwistość u pacjentów z nowotworem nieotrzymujących chemioterapii i pacjenci z nowotworem głowy i szyi leczeni radioterapią. Docelowe stężenie hemoglobiny w dwóch badaniach wynosiło > 13 g/dl; w pozostałych trzech badaniach wynosiło 12 - 14 g/dl. W badaniu otwartym nie wykazano różnicy pod względem całkowitej przeżywalności pacjentów leczonych rekombinowaną erytropoetyną ludzką w porównaniu do grupy kontrolnej. W czterech badaniach kontrolowanych placebo, współczynnik ryzyka dla całkowitego przeżycia mieścił się w zakresie od 1,25 do 2,47 na korzyść grup kontrolnych. Badania te wykazały stały, niewyjaśniony, statystycznie istotny wzrost śmiertelności u pacjentów z niedokrwistością związaną z różnymi częstymi nowotworami, którzy byli leczeni rekombinowaną erytropoetyną ludzką, w porównaniu do grupy kontrolnej. Wyniki dotyczące całkowitego przeżycia w tych badaniach nie mogły zostać w zadowalający sposób wyjaśnione różnicami w częstości zakrzepicy i związanych z nią powikłań pomiędzy chorymi otrzymującymi rekombinowaną erytropoetyną ludzką a grupą kontrolną.

Dokonano również systematycznego przeglądu obejmującego ponad 9000 pacjentów z nowotworem, uczestniczących w 57 badaniach klinicznych. Metaanaliza danych dotyczących łącznego przeżycia wykazała wartość punktu estymacji ryzyka względnego równą 1,08 na korzyść grupy kontrolnej (95% CI: 0,99, 1,18; 42 badania i 8167 pacjentów). U pacjentów leczonych rekombinowaną erytropoetyną ludzką stwierdzono zwiększone ryzyko względnego występowania zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (RR 1,67, 95% CI: 1,35, 2,06, 35 badań i 6769 pacjentów). Zwiększone ryzyko występowania zdarzeń zakrzepowo-zatorowych obserwowano u pacjentów z nowotworem leczonych rekombinowaną erytropoetyną ludzką, przy czym nie można wykluczyć niekorzystnego wpływu na całkowite przeżycie. Zakres, w jakim wyniki te mogą dotyczyć podawania rekombinowanej erytropoetyny ludzkiej pacjentom z nowotworem leczonym chemioterapią, w celu uzyskania stężeń hemoglobiny poniżej 13 g/dl, pozostaje niejasny, ponieważ oceniane dane obejmowały tylko kilku pacjentów z taką charakterystyką kliniczną.

Przeprowadzono również analizę u ponad 13 900 pacjentów z rakiem (leczonych chemioterapią, radioterapią, chemioradioterapią lub nie leczonych), którzy uczestniczyli w 53 kontrolowanych badaniach klinicznych różnych epoetyn. Metaanaliza danych dotyczących całkowitego czasu przeżycia wykazała estymację punktową współczynnika ryzyka 1,06 na korzyść kontroli (95% CI: 1,00, 1,25; 53 badania i 13 933 pacjentów), podczas gdy u pacjentów z rakiem leczonych chemioterapią współczynnik ryzyka całkowitego przeżycia wynosił 1,04 (95% CI: 0,97, 1,11; 38 badań i 10 441 pacjentów). U pacjentów z rakiem leczonych rekombinowaną ludzką erytropoetyną, metaanaliza wykazała również spójnie znaczące zwiększenie względnego ryzyka zdarzeń zakrzepowo-

zatorowych (patrz punkt 4.4).

W randomizowanym badaniu klinicznym, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną stosującą placebo, u 4038 pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek i cukrzycą typu 2., nie poddawanych dializie, oraz ze stężeniem hemoglobiny ≤ 11 g/dL, podawano darbopoetynę alfa w celu osiągnięcia docelowego stężenia hemoglobiny 13 g/dL lub placebo (patrz punkt 4.4). W tym badaniu nie osiągnięto żadnego pierwszorzędnego celu, jakim było wykazanie zmniejszenia ryzyka zgonów z wszystkich przyczyn, chorobowości sercowo-naczyniowej lub schyłkowej choroby nerek (ESRD, ang. *End Stage Renal Disease*). Analiza pojedynczych składowych złożonych punktów końcowych wykazała następujące wartości współczynnika ryzyka (HR, ang. *Hazard Ratio*) (95% CI): zgon 1,05 (od 0,92 do 1,21), udar mózgu 1,92 (od 1,38 do 2,68), zastoinowa niewydolność serca (CHF, ang. *Congestive Heart Failure*) 0,89 (od 0,74 do 1,08), zawał serca (MI, ang. *Myocardial Infarction*) 0,96 (od 0,75 do 1,23), hospitalizacja z powodu niedokrwienia mięśnia serca 0,84 (od 0,55 do 1,27), schyłkowa choroba nerek (ESRD) 1,02 (od 0,87 do 1,18).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Podawanie dożylnie

Pomiar erytropoetyny po wielokrotnym podaniu dożylnym wykazał okres półtrwania równy w przybliżeniu 4 godziny u zwykłych ochotników, oraz nieco przedłużony okres półtrwania u pacjentów z niewydolnością nerek, równy około 5 godzin. U dzieci obserwowano okres półtrwania równy około 6 godzin.

Podawanie podskórne

Po wstrzyknięciu podskórnym, stężenia erytropoetyny w surowicy są znacznie niższe, niż stężenia osiągane po wstrzyknięciu dożylnym. Stężenia te powoli rosną i osiągają wartość szczytową między 12 i 18 godziną po podaniu dawki. Wartość szczytowa zawsze jest znacznie niższa od wartości szczytowej osiąganej przez podawanie dożylnie (ok. 1/20 tej wartości).

Nie występuje nagromadzenie. Stężenia pozostają takie same, bez względu na to, czy pomiar został wykonany 24 godziny po pierwszym wstrzyknięciu, czy 24 godziny po ostatnim wstrzyknięciu.

Trudno ocenić okres półtrwania dla podawania podskórnego. Szacuje się go na 24 godziny.

Biodostępność erytropoetyny podawanej podskórnie jest znacznie niższa i wynosi w przybliżeniu 20% w porównaniu do podania dożylnego.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W niektórych przedklinicznych badaniach toksykologicznych na psach i szczurach, ale nie na małpach, leczenie erytropoetyną wiązało się z podklinicznym zwłóknieniem szpiku kostnego (zwłóknienie szpiku kostnego jest znanym powikłaniem przewlekłej niewydolności nerek u ludzi i może być związane z wtórną nadczynnością przytarczyc lub z nieznanymi czynnikami). Częstość występowania zwłóknienia szpiku kostnego nie zwiększyła się w badaniu pacjentów poddawanych hemodializie, których leczono erytropoetyną przez 3 lata, w porównaniu z grupą kontrolną pacjentów poddawanych dializie, którzy nie byli leczeni erytropoetyną).

Badania na zwierzętach wykazały, że erytropoetyna zmniejsza masę płodu, opóźnia kostnienie i zwiększa śmiertelność płodów, gdy podawana jest w dawkach tygodniowych, przekraczających w przybliżeniu 20-krotnie zalecaną dla ludzi dawkę tygodniową. Zmiany te interpretowane są jako wtórne wobec zmniejszonego przyrostu masy ciała matki.

Erytropoetyna nie powodowała żadnych zmian w badaniach mutagenności kultur komórek bakteryjnych i komórek ssaków, ani w teście mikrojąderekowym przeprowadzanym *in vivo* na myszach. Nie przeprowadzono długotrwałych badań działania rakotwórczego. Istnieją w literaturze sprzeczne doniesienia, dotyczące możliwości działania erytropoetyny jako istotnego czynnika proliferacji nowotworów. Doniesienia te opierają się na wynikach badanych *in vitro* próbek nowotworów ludzkich, ale ich znaczenie kliniczne jest niepewne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Disodu fosforan dwuwodny
Sodu diwodorofosforan dwuwodny
Sodu chlorek
Wapnia chlorek dwuwodny
Polisorbat 20
Glicyna
Leucyna
Izoleucyna
Treonina
Kwas glutaminowy
Feniloalanina
Woda do wstrzykiwań
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)
Kwas solny (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności, produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać ampułkostrzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

W celu ambulatoryjnego podawania leku pacjent może wyjąć produkt z lodówki i przechowywać go w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez jeden okres nie dłuższy niż 3 dni.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułkostrzykawka ze szkła typu I z zamocowaną na stałe stalową igłą i powlekaną teflonem końcówką tłoka.

Każda ampułkostrzykawka zawiera 1,0 ml roztworu do wstrzykiwań.

Każde opakowanie zawiera 1 lub 4 lub 6 ampułkostrzykawkę.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Instrukcje stosowania Retacrit:

1. Po wyjęciu z opakowania konturowego (blistra) jednej ampułkostrzykawki, należy sprawdzić czy roztwór jest przezroczysty, bezbarwny i bez widocznych cząstek.
2. Zdjąć kapturek ochronny z igły strzykawki i usunąć powietrze ze strzykawki i z igły przez ustawienie strzykawki w pozycji pionowej i delikatne naciśnięcie tłoka w górę.
3. Strzykawka jest teraz gotowa do użycia.

Nie wolno używać Retacrit, jeśli:

- blister nie jest szczelny lub został w jakikolwiek sposób uszkodzony
- roztwór nie jest bezbarwny lub zawiera widoczne cząstki
- roztwór wyciekł z ampułkostrzykawki lub wewnątrz blistra widoczne są skropliny
- istnieje możliwość, że był przez pomyłkę zamrożony

Produkt przeznaczony jest wyłącznie do jednorazowego użycia.

Nie wstrząsać.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Hospira UK Limited
Queensway
Royal Leamington Spa
Warwickshire
CV31 3RW
Wielka Brytania

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

EU/1/07/431/019
EU/1/07/431/024
EU/1/07/431/025

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

18/12/2007

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA SUBSTANCJI BIOLOGICZNIE CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA
ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO
OBROTU**

A. WYTWÓRCA SUBSTANCJI BIOLOGICZNIE CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy substancji biologicznie czynnej

Norbitec GmbH
Pinnauallee 4
D-25436 Uetersen
Niemcy

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
D-61118 Bad Vilbel
Niemcy

HOSPIRA Enterprises B.V.
Randstad 22-11
1316 BN Almere
Holandia

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

• **KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na podstawie zastrzeżonej recepty (Patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

• **WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Nie dotyczy.

INNE WARUNKI

System monitorowania bezpieczeństwa stosowania

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu musi zagwarantować wdrożenie i funkcjonowanie systemu monitorowania bezpieczeństwa stosowania, jak opisano w module 1.8.1. Zgłoszenia dopuszczenia do obrotu, przed wprowadzeniem produktu do obrotu oraz podczas pozostawiania produktu w obrocie.

Plan Zarządzania Ryzykiem

Podmiot odpowiedzialny deklaruje, że przeprowadzi dodatkowe badania i podejmie dodatkowe czynności związane z monitorowaniem bezpieczeństwa stosowania opisane w punkcie System monitorowania bezpieczeństwa stosowania, zgodnie z uzgodnioną wersją 8.0 Planu Zarządzania Ryzykiem, zawartym w Module 1.8.2 Wniosku o dopuszczenie do obrotu, oraz wprowadzi wszystkie uzupełnienia do Planu Zarządzania Ryzykiem uzgodnione z CHMP.

Według Wytycznych CHMP dotyczących systemów zarządzania ryzykiem dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi zaktualizowany Plan zarządzania ryzykiem powinien być przedłożony razem z następnym Okresowym raportem o bezpieczeństwie produktu leczniczego (PSUR).

Dodatkowo, zaktualizowany Plan zarządzania ryzykiem należy przedłożyć:

- w przypadku otrzymania nowej informacji, która może mieć wpływ na aktualną Specyfikację bezpieczeństwa, Plan monitorowania bezpieczeństwa stosowania lub działania zmniejszające ryzyko
- w ciągu 60 dni po osiągnięciu ważnego punktu monitorowania bezpieczeństwa stosowania lub zmniejszania ryzyka
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Retacrit 1000 j.m./0,3 ml - roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce.
Epoetyna zeta

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

1 ampułkostrzykawka zawiera 1000 j.m. epoetyny zeta

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Disodu fosforan dwuwodny, sodu diwodorofosforan dwuwodny, sodu chlorek, wapnia chlorek dwuwodny, polisorbat 20, glicyna, leucyna, izoleucyna, treonina, kwas glutaminowy, fenyloalanina, woda do wstrzykiwań, sodu wodorotlenek (do ustalenia pH), kwas solny (do ustalenia pH).

Zawiera fenyloalaninę – więcej informacji w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 ampułkostrzykawka, zawierająca 0,3 ml roztworu do wstrzykiwań
6 ampułkostrzykawk, zawierających 0,3 ml roztworu do wstrzykiwań

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie podskórne i dożylnie
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Nie wstrząsać.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.
Przechowywać ampułkostrzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIE ZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Hospira UK Limited
Queensway
Royal Leamington Spa
Warwickshire
CV31 3RW
Wielka Brytania

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/431/001
EU/1/07/431/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Rp.- Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Retacrit 1000 j.m.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETY NA STRZYKAWKACH

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

1000 j.m. Retacrit do wstrzykiwań
Epoetyna zeta
Podanie dożylnie i podskórne.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

1000 j.m. / 0,3 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Retacrit 2000 j.m./0,6 ml - roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce.
Epoetyna zeta

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

1 ampułkostrzykawka zawiera 2000 j.m. epoetyny zeta

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Disodu fosforan dwuwodny, sodu diwodorofosforan dwuwodny, sodu chlorek, wapnia chlorek dwuwodny, polisorbat 20, glicyna, leucyna, izoleucyna, treonina, kwas glutaminowy, fenyloalanina, woda do wstrzykiwań, sodu wodorotlenek (do ustalenia pH), kwas solny (do ustalenia pH).

Zawiera fenyloalaninę – więcej informacji w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 ampułkostrzykawka, zawierająca 0,6 ml roztworu do wstrzykiwań
6 ampułkostrzykawkę, zawierających 0,6 ml roztworu do wstrzykiwań

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie podskórne i dożylnie
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Nie wstrząsać.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.
Przechowywać ampułkostrzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIE ZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Hospira UK Limited
Queensway
Royal Leamington Spa
Warwickshire
CV31 3RW
Wielka Brytania

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/431/003
EU/1/07/431/004

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Rp. - Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Retacrit 2000 j.m.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETY NA STRZYKAWKACH

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

2000 j.m. Retacrit do wstrzykiwań
Epoetyna zeta
Podanie dożylnie i podskórne.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

2000 j.m. / 0,6 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Retacrit 3000 j.m./0,9 ml - roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce.
Epoetyna zeta

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

1 ampułkostrzykawka zawiera 3000 j.m. epoetyny zeta

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Disodu fosforan dwuwodny, sodu diwodorofosforan dwuwodny, sodu chlorek, wapnia chlorek dwuwodny, polisorbat 20, glicyna, leucyna, izoleucyna, treonina, kwas glutaminowy, fenyloalanina, woda do wstrzykiwań, sodu wodorotlenek (do ustalenia pH), kwas solny (do ustalenia pH).

Zawiera fenyloalaninę – więcej informacji w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 ampułkostrzykawka, zawierająca 0,9 ml roztworu do wstrzykiwań
6 ampułkostrzykawkę, zawierających 0,9 ml roztworu do wstrzykiwań

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie podskórne i dożylnie
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Nie wstrząsać.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.
Przechowywać ampułkostrzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIE ZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Hospira UK Limited
Queensway
Royal Leamington Spa
Warwickshire
CV31 3RW
Wielka Brytania

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/431/005
EU/1/07/431/006

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Rp. - Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Retacrit 3000 j.m.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETY NA STRZYKAWKACH

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

3000 j.m. Retacrit do wstrzykiwań
Epoetyna zeta
Podanie dożylnie i podskórne.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

3000 j.m. / 0,9 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Retacrit 4000 j.m./0,4 ml - roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce.
Epoetyna zeta

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

1 ampułkostrzykawka zawiera 4000 j.m. epoetyny zeta

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Disodu fosforan dwuwodny, sodu diwodorofosforan dwuwodny, sodu chlorek, wapnia chlorek dwuwodny, polisorbat 20, glicyna, leucyna, izoleucyna, treonina, kwas glutaminowy, fenyloalanina, woda do wstrzykiwań, sodu wodorotlenek (do ustalenia pH), kwas solny (do ustalenia pH).

Zawiera fenyloalaninę – więcej informacji w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 ampułkostrzykawka, zawierająca 0,4 ml roztworu do wstrzykiwań
6 ampułkostrzykawkę, zawierających 0,4 ml roztworu do wstrzykiwań

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie podskórne i dożylnie
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Nie wstrząsać.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.
Przechowywać ampułkostrzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIE ZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Hospira UK Limited
Queensway
Royal Leamington Spa
Warwickshire
CV31 3RW
Wielka Brytania

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/431/007
EU/1/07/431/008

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Rp. - Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Retacrit 4000 j.m.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETY NA STRZYKAWKACH

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

4000 j.m. Retacrit do wstrzykiwań
Epoetyna zeta
Podanie dożylnie i podskórne.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

4000 j.m. / 0,4 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Retacrit 5000 j.m./0,5 ml - roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce.
Epoetyna zeta

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

1 ampułkostrzykawka zawiera 5000 j.m. epoetyny zeta

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Disodu fosforan dwuwodny, sodu diwodorofosforan dwuwodny, sodu chlorek, wapnia chlorek dwuwodny, polisorbat 20, glicyna, leucyna, izoleucyna, treonina, kwas glutaminowy, fenyloalanina, woda do wstrzykiwań, sodu wodorotlenek (do ustalenia pH), kwas solny (do ustalenia pH).

Zawiera fenyloalaninę – więcej informacji w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 ampułkostrzykawka, zawierająca 0,5 ml roztworu do wstrzykiwań
6 ampułkostrzykawk, zawierających 0,5 ml roztworu do wstrzykiwań

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie podskórne i dożylnie
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Nie wstrząsać.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.
Przechowywać ampułkostrzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIE ZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

Hospira UK Limited
Queensway
Royal Leamington Spa
Warwickshire
CV31 3RW
Wielka Brytania

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
--

EU/1/07/431/009
EU/1/07/431/010

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Rp. - Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Retacrit 5000 j.m.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETY NA STRZYKAWKACH

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

5000 j.m. Retacrit do wstrzykiwań
Epoetyna zeta
Podanie dożylnie i podskórne.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

5000 j.m. / 0,5 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Retacrit 6000 j.m./0,6 ml - roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce.
Epoetyna zeta

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

1 ampułkostrzykawka zawiera 6000 j.m. epoetyny zeta

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Disodu fosforan dwuwodny, sodu diwodorofosforan dwuwodny, sodu chlorek, wapnia chlorek dwuwodny, polisorbat 20, glicyna, leucyna, izoleucyna, treonina, kwas glutaminowy, fenyloalanina, woda do wstrzykiwań, sodu wodorotlenek (do ustalenia pH), kwas solny (do ustalenia pH).

Zawiera fenyloalaninę – więcej informacji w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 ampułkostrzykawka, zawierająca 0,6 ml roztworu do wstrzykiwań
6 ampułkostrzykawkę, zawierających 0,6 ml roztworu do wstrzykiwań

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie podskórne i dożylnie
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Nie wstrząsać.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.
Przechowywać ampułkostrzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIE ZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Hospira UK Limited
Queensway
Royal Leamington Spa
Warwickshire
CV31 3RW
Wielka Brytania

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/431/011
EU/1/07/431/012

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Rp. - Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Retacrit 6000 j.m.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETY NA STRZYKAWKACH

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

6000 j.m. Retacrit do wstrzykiwań
Epoetyna zeta
Podanie dożylnie i podskórne.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6000 j.m. / 0,6 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Retacrit 8000 j.m./0,8 ml - roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce.
Epoetyna zeta

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

1 ampułkostrzykawka zawiera 8000 j.m. epoetyny zeta

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Disodu fosforan dwuwodny, sodu diwodorofosforan dwuwodny, sodu chlorek, wapnia chlorek dwuwodny, polisorbat 20, glicyna, leucyna, izoleucyna, treonina, kwas glutaminowy, fenyloalanina, woda do wstrzykiwań, sodu wodorotlenek (do ustalenia pH), kwas solny (do ustalenia pH).

Zawiera fenyloalaninę – więcej informacji w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 ampułkostrzykawka, zawierająca 0,8 ml roztworu do wstrzykiwań
6 ampułkostrzykawkę, zawierających 0,8 ml roztworu do wstrzykiwań

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie podskórne i dożylnie
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Nie wstrząsać.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.
Przechowywać ampułkostrzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIE ZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Hospira UK Limited
Queensway
Royal Leamington Spa
Warwickshire
CV31 3RW
Wielka Brytania

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/431/013
EU/1/07/431/014

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Rp. - Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Retacrit 8000 j.m.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETY NA STRZYKAWKACH

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

8000 j.m. Retacrit do wstrzykiwań
Epoetyna zeta
Podanie dożylnie i podskórne.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

8000 j.m. / 0,8 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Retacrit 10000 j.m./1,0 ml - roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce.
Epoetyna zeta

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

1 ampułkostrzykawka zawiera 10000 j.m. epoetyny zeta

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Disodu fosforan dwuwodny, sodu diwodorofosforan dwuwodny, sodu chlorek, wapnia chlorek dwuwodny, polisorbat 20, glicyna, leucyna, izoleucyna, treonina, kwas glutaminowy, fenyloalanina, woda do wstrzykiwań, sodu wodorotlenek (do ustalenia pH), kwas solny (do ustalenia pH).

Zawiera fenyloalaninę – więcej informacji w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 ampułkostrzykawka, zawierająca 1,0 ml roztworu do wstrzykiwań
6 ampułkostrzykawkę, zawierających 1,0 ml roztworu do wstrzykiwań

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie podskórne i dożylnie
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Nie wstrząsać.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.
Przechowywać ampułkostrzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIE ZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Hospira UK Limited
Queensway
Royal Leamington Spa
Warwickshire
CV31 3RW
Wielka Brytania

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/431/015
EU/1/07/431/016

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Rp. - Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Retacrit 10000 j.m.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETY NA STRZYKAWKACH

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

10000 j.m. Retacrit do wstrzykiwań
Epoetyna zeta
Podanie dożylnie i podskórne.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

10000 j.m. / 1,0 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Retacrit 20000 j.m./0,5 ml - roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce.
Epoetyna zeta

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

1 ampułkostrzykawka zawiera 20000 j.m. epoetyny zeta

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Disodu fosforan dwuwodny, sodu diwodorofosforan dwuwodny, sodu chlorek, wapnia chlorek dwuwodny, polisorbat 20, glicyna, leucyna, izoleucyna, treonina, kwas glutaminowy, fenyloalanina, woda do wstrzykiwań, sodu wodorotlenek (do ustalenia pH), kwas solny (do ustalenia pH).

Zawiera fenyloalaninę – więcej informacji w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 ampułkostrzykawka, zawierająca 0,5 ml roztworu do wstrzykiwań
4 ampułkostrzykawki, zawierające 0,5 ml roztworu do wstrzykiwań
6 ampułkostrzykawk, zawierających 0,5 ml roztworu do wstrzykiwań

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie podskórne i dożylnie
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Nie wstrząsać.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.
Przechowywać ampułkostrzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIE ZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Hospira UK Limited
Queensway
Royal Leamington Spa
Warwickshire
CV31 3RW
Wielka Brytania

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/431/017
EU/1/07/431/020
EU/1/07/431/021

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Rp. - Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Retacrit 20000 j.m.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETY NA STRZYKAWKACH

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

20000 j.m. Retacrit do wstrzykiwań
Epoetyna zeta
Podanie dożylnie i podskórne.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

20000 j.m. / 0,5 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Retacrit 30000 j.m./0,75 ml - roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce.
Epoetyna zeta

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

1 ampułkostrzykawka zawiera 30000 j.m. epoetyny zeta

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Disodu fosforan dwuwodny, sodu diwodorofosforan dwuwodny, sodu chlorek, wapnia chlorek dwuwodny, polisorbat 20, glicyna, leucyna, izoleucyna, treonina, kwas glutaminowy, fenyloalanina, woda do wstrzykiwań, sodu wodorotlenek (do ustalenia pH), kwas solny (do ustalenia pH).

Zawiera fenyloalaninę – więcej informacji w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 ampułkostrzykawka, zawierająca 0,75 ml roztworu do wstrzykiwań
4 ampułkostrzykawki, zawierające 0,75 ml roztworu do wstrzykiwań
6 ampułkostrzykawk, zawierających 0,75 ml roztworu do wstrzykiwań

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie podskórne i dożylnie
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Nie wstrząsać.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.
Przechowywać ampułkostrzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIE ZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Hospira UK Limited
Queensway
Royal Leamington Spa
Warwickshire
CV31 3RW
Wielka Brytania

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/431/018
EU/1/07/431/022
EU/1/07/431/023

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Rp. - Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Retacrit 30000 j.m.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETY NA STRZYKAWKACH

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

30000 j.m. Retacrit do wstrzykiwań
Epoetyna zeta
Podanie dożylnie i podskórne.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

30000 j.m. / 0,75 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Retacrit 40000 j.m./1,0 ml - roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce.
Epoetyna zeta

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

1 ampułkostrzykawka zawiera 40000 j.m. epoetyny zeta

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Disodu fosforan dwuwodny, sodu diwodorofosforan dwuwodny, sodu chlorek, wapnia chlorek dwuwodny, polisorbat 20, glicyna, leucyna, izoleucyna, treonina, kwas glutaminowy, fenyloalanina, woda do wstrzykiwań, sodu wodorotlenek (do ustalenia pH), kwas solny (do ustalenia pH).

Zawiera fenyloalaninę – więcej informacji w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 ampułkostrzykawka, zawierająca 1,0 ml roztworu do wstrzykiwań
4 ampułkostrzykawki, zawierające 1,0 ml roztworu do wstrzykiwań
6 ampułkostrzykawek, zawierających 1,0 ml roztworu do wstrzykiwań

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie podskórne i dożylnie
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Nie wstrząsać.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.
Przechowywać ampułkostrzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIE ZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Hospira UK Limited
Queensway
Royal Leamington Spa
Warwickshire
CV31 3RW
Wielka Brytania

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/431/019
EU/1/07/431/024
EU/1/07/431/025

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Rp. - Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Retacrit 40000 j.m.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETY NA STRZYKAWKACH

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

40000 j.m. Retacrit do wstrzykiwań
Epoetyna zeta
Podanie dożylnie i podskórne.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

40000 j.m. / 1,0 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Retacrit 1000 j.m./0,3 ml – roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce
Retacrit 2000 j.m./0,6 ml – roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce
Retacrit 3000 j.m./0,9 ml – roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce
Retacrit 4000 j.m./0,4 ml – roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce
Retacrit 5000 j.m./0,5 ml – roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce
Retacrit 6000 j.m./0,6 ml – roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce
Retacrit 8000 j.m./0,8 ml – roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce
Retacrit 10000 j.m./1,0 ml – roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce
Retacrit 20000 j.m./0,5 ml – roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce
Retacrit 30000 j.m./0,75 ml – roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce
Retacrit 40000 j.m./1,0 ml – roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce

Epoetyna zeta

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest Retacrit i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Retacrit
3. Jak stosować Retacrit
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać Retacrit
6. Inne informacje

1. CO TO JEST RETACRIT I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Retacrit jest lekiem pobudzającym szpik kostny do wytwarzania większej liczby czerwonych krwinek.

Zastosowania leku Retacrit

- Leczenie objawowej niedokrwistości związanej z przewlekłą niewydolnością nerek (choroby nerek) u pacjentów dorosłych, dzieci i osób dorastających, poddawanych hemodializie.
- Leczenie objawowej niedokrwistości związanej z przewlekłą niewydolnością nerek (choroby nerek) u pacjentów dorosłych poddawanych dializie otrzewnowej.
- Leczenie ciężkiej niedokrwistości związanej z chorobą nerek, z towarzyszącymi objawami klinicznymi u pacjentów dorosłych z niewydolnością nerek, nie poddawanych jeszcze dializie.
- Leczenie niedokrwistości i ograniczenie konieczności transfuzji krwi u pacjentów dorosłych, otrzymujących chemioterapię z powodu nowotworów litych, złośliwym chłoniakiem (rak układu limfatycznego) lub szpiczakiem mnogim (rak szpiku kostnego), jeśli według lekarza może zaistnieć pilna konieczność transfuzji.
- U pacjentów z umiarkowaną niedokrwistością przygotowywanych do zabiegu chirurgicznego, od których pobiera się krew przed zabiegiem, by móc im podać ich własną krew w trakcie lub po zabiegu (pobieranie krwi do autotransfuzji).
- U dorosłych pacjentów z umiarkowaną niedokrwistością, u których jest planowany rozległy

zabieg ortopedyczny (operacja dotycząca kości) (np. wymiana stawu biodrowego lub kolanowego), w celu ograniczenia konieczności transfuzji.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU RETACRIT

Kiedy nie stosować leku Retacrit

- Jeśli u pacjenta stwierdzono nadwrażliwość (uczulenie) na erytropoetynę lub którykolwiek składnik produktu leczniczego.
- Jeśli u pacjenta stwierdzono występowanie wybiórczej aplazji czerwonych krwinek (PRCA; nieobecność bardzo młodych czerwonych krwinek) po leczeniu erytropoetyną.
- Jeśli u pacjenta stwierdzono wysokie ciśnienie krwi, które nie poddaje się właściwie kontroli za pomocą produktów leczniczych obniżających ciśnienie.
- Jeśli u pacjenta przeciwwskazane jest stosowanie leków rozcieńczających krew.
- Jeśli pacjent jest przygotowywany do pobrania własnej krwi przed zabiegiem operacyjnym, oraz:
 - w poprzednim miesiącu przebył zawał serca lub udar mózgu,
 - cierpi na niestabilną dławicę piersiową - występują nowe lub nasilone bóle w klatce piersiowej,
 - jest zagrożony zakrzepicą żylną (zakrzepica żył głębokich) – np. jeśli wcześniej występowały zakrzepy.
- Jeśli pacjent ma mieć wykonaną rozległą operację ortopedyczną, jak wymiana stawu biodrowego lub kolanowego, oraz:
 - ma ciężką chorobę serca lub ciężką chorobę naczyń żylnych lub tętniczych,
 - przebył niedawno zawał serca lub mózgu.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując Retacrit

Pacjent powinien poinformować lekarza, jeśli cierpi lub cierpiał na którekolwiek z poniższych schorzeń:

- napady padaczkowe
- choroba wątroby
- rak
- niedokrwistość spowodowana innymi przyczynami
- choroba serca (taka jak dławica piersiowa)
- zaburzenia krążenia krwi, wywołujące mrowienie, zimne dłonie lub stopy, lub skurcze mięśni nóg
- zakrzepy krwi/zaburzenia krzepliwości krwi
- fenyloketonuria (genetycznie uwarunkowany niedobór enzymu, który zwiększa wydalanie związku (fenyloketonu) w moczu i może spowodować zaburzenia układu nerwowego)
- choroba nerek.

Specjalne ostrzeżenia

Podczas stosowania leku Retacrit

Lekarz sprawdzi, czy stężenie hemoglobiny we krwi pacjenta nie przekracza określonej wartości, ponieważ duże stężenie hemoglobiny może narazić pacjenta na wystąpienie zaburzeń serca lub naczyń krwionośnych oraz może zwiększać ryzyko zawału serca, udaru mózgu oraz zgonu.

Lekarz powinien starać się utrzymać stężenie hemoglobiny u pacjenta w zakresie od 10 do 12 g/dl. Stężenie hemoglobiny nie powinno przekraczać 12 g/dl.

Podczas podawania leku Retacrit lekarz będzie regularnie kontrolował ciśnienie krwi pacjenta. Należy natychmiast poinformować lekarza lub personel pielęgniarstwa, jeśli u pacjenta wystąpią bóle głowy,

szczególnie nagle, kłujące bóle migrenopodobne, lub zaburzenia świadomości czy też napady drgawkowe. Mogą to być objawy nagłego wzrostu ciśnienia krwi, który wymaga natychmiastowego leczenia.

W trakcie leczenia tym preparatem może wystąpić zwiększenie liczby płytek krwi (komórek pomagających w krzepnięciu krwi). Stan ten powinien się poprawić w trakcie leczenia. Zaleca się regularne kontrolowanie liczby płytek krwi przez pierwsze 8 tygodni leczenia.

W razie wizyty w szpitalu lub u lekarza rodzinnego w celu uzyskania jakiegokolwiek leczenia, lub w przychodni w celu wykonania badań krwi, pacjent powinien poinformować lekarza, że otrzymuje Retacrit, ponieważ lek ten może mieć wpływ na wyniki.

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania z innymi produktami leczniczymi stymulującymi wytwarzanie czerwonych krwinek:

Retacrit należy do grupy leków pobudzających wytwarzanie czerwonych krwinek, podobnie jak ludzkie białko erytropoetyna.

Lekarz prowadzący zawsze zanotuje w dokumentacji, jaki dokładnie lek stosuje dany pacjent

Pacjenci z chorobą nerek

Przypadki występowania wybiórczej aplazji czerwonych krwinek (PRCA) po trwającym wiele miesięcy lub lat leczeniu preparatami zawierającymi erytropoetynę opisywano bardzo rzadko, jednak nie można ich wykluczyć podczas stosowania leku Retacrit. Wybiórcza PRCA oznacza niezdolność do wytwarzania wystarczającej ilości czerwonych krwinek w szpiku kostnym. Jeśli taki stan wystąpi, może doprowadzić do ciężkiej niedokrwistości, z objawami takimi jak niezwykle silnie wyrażona męczliwość, zawroty głowy lub duszności. Wybiórcza aplazja czerwonych krwinek może być spowodowana wytwarzaniem przeciwciał skierowanych przeciw podanej erytropoetynie, a w konsekwencji przeciwko erytropoetynie wytwarzanej przez samego pacjenta.

Należy omówić tę sprawę z lekarzem. Jeśli wystąpi wybiórcza aplazja czerwonych krwinek (bardzo rzadka), stosowanie leku Retacrit zostanie przerwane a lekarz określi najlepszy sposób postępowania w celu leczenia niedokrwistości. Choć te powikłania występują bardzo rzadko, należy mieć świadomość, że w razie ich pojawienia się pacjent będzie wymagał regularnych transfuzji krwi, prawdopodobnie przez całe życie, w celu leczenia niedokrwistości, zaś stosowanie leku Retacrit zostanie przerwane. Pacjent powinien natychmiast poinformować lekarza, jeśli odczuje zmęczenie lub zawroty głowy lub zacznie odczuwać zadyszkę. Lekarz może określić, czy Retacrit działa właściwie u danego pacjenta i w razie konieczności przerwać leczenie.

U otrzymujących erytropoetynę pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek należy regularnie oznaczać stężenie hemoglobiny (tej części czerwonych krwinek, która przenosi tlen), aż do momentu osiągnięcia stabilnej wartości, a później dokonywać pomiarów okresowo, w celu zminimalizowania ryzyka wzrostu ciśnienia krwi.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek lekarz sprawdzi, czy stężenie hemoglobiny nie przekracza pewnej wartości, ponieważ duże stężenie hemoglobiny naraża pacjenta na zaburzenia dotyczące serca lub naczyń krwionośnych oraz może zwiększać ryzyko zgonu.

W pojedynczych przypadkach występuje zwiększenie stężenia potasu we krwi. U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, korekta niedokrwistości może prowadzić do zwiększenia apetytu oraz zwiększonego przyjmowania potasu i białek. Jeśli pacjent poddawany jest dializie w chwili rozpoczęcia stosowania leku Retacrit, może zaistnieć konieczność dostosowania programu dializowania pacjenta, w celu utrzymania stężenia mocznika, kreatyniny i potasu w pożądanym przedziale. W tej sprawie decyzję podejmuje lekarz.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek należy kontrolować stężenie elektrolitów w osoczu. Jeśli podczas leczenia stężenie potasu jest wysokie (zwiększa się), należy rozważyć przerwanie podawania leku Retacrit do czasu uzyskania normalizacji jego stężenia w surowicy.

Aby zminimalizować ryzyko powstawania zakrzepów w trakcie stosowania leku Retacrit, często niezbędne jest zwiększenie dawki specjalnego leku rozrzedzającego krew (heparyny) podczas hemodializy. Nieodpowiednia dawka heparyny może prowadzić do zablokowania systemu dializacyjnego.

Pacjenci z chorobą nowotworową

U pacjentów z nowotworami występuje wyższe prawdopodobieństwo zakrzepów podczas podawania leków zawierających erytropoetynę, takich jak Retacrit (patrz punkt 4). Dlatego należy omówić z lekarzem korzyści płynące ze stosowania leku Retacrit, szczególnie w przypadku nadwagi lub zakrzepów krwi/zaburzeń krzepliwości krwi stwierdzonych w wywiadzie.

U otrzymujących erytropoetynę pacjentów z chorobą nowotworową należy regularnie oznaczać stężenia hemoglobiny (tej części czerwonych krwinek, która przenosi tlen), aż do momentu osiągnięcia stabilnego jej stężenia, a później dokonywać pomiarów okresowo.

Pacjenci z chorobą nowotworową powinni być świadomi, że Retacrit może działać jako czynnik wzrostu komórek krwi i w niektórych okolicznościach może mieć wpływ na nowotwór. W zależności od sytuacji danego pacjenta transfuzja krwi może okazać się bardziej wskazaną metodą leczenia. Należy omówić tę sprawę z lekarzem.

Stosowanie leku Retacrit z innymi lekami

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

W szczególności, jeśli pacjent przyjmuje lek zawierający substancję czynną o nazwie cyklosporyna w celu stłumienia działania układu odpornościowego po transplantacji nerki, lekarz może zalecić podczas podawania leku Retacrit specjalne badania krwi, w celu pomiaru stężeń cyklosporyny.

Stosowanie uzupełniania żelaza i innych środków pobudzających wytwarzanie krwi może zwiększyć skuteczność leku Retacrit. Lekarz zdecyduje, czy pacjent powinien przyjmować te leki.

Ciąża i karmienie piersią

Pacjentka powinna poinformować lekarza, jeśli jest cięży lub sądzi, że jest w ciąży, lub jeśli karmi piersią.

Retacrit należy stosować w okresie ciąży i karmienia piersią jedynie wtedy, kiedy potencjalne korzyści związane z podawaniem leku przeważają nad ryzykiem dla płodu lub dziecka.

Przed zastosowaniem każdego leku należy poradzić się lekarza.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Retacrit ma niewielki wpływ lub nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Retacrit

Lek zawiera fenyloalaninę. Może ona być szkodliwa dla osób chorych na fenyloketonurię.

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, tzn. zasadniczo jest "wolny od sodu".

3. JAK STOSOWAĆ RETACRIT

Leczenie preparatem Retacrit zwykle rozpoczyna się pod kontrolą lekarza. Retacrit może być

wstrzykiwany przez lekarza, przeszkoloną pielęgniarkę lub inną osobę z personelu medycznego. W przypadku, gdy Retacrit podawany jest podskórnie, pacjent może sam wstrzykiwać sobie preparat, po otrzymaniu instrukcji, jak to należy robić. Retacrit należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza.

Informacje o dawkowaniu

Podawana dawka zależy od masy ciała pacjenta w kilogramach.

Lekarz wykona odpowiednie badania, np. badanie krwi, aby podjąć decyzję, czy konieczne jest podanie pacjentowi leku Retacrit. Lekarz obliczy właściwą dawkę leku Retacrit dla danego pacjenta, czas trwania leczenia, oraz określi drogę podawania. Decyzje te zależą od przyczyny niedokrwistości.

Stosowanie u pacjentów z chorobą nerek

Retacrit można podawać pod skórę (podanie podskórne) lub wstrzykiwać do żyły lub kaniuli umieszczonej w żyłę.

Stosowanie u pacjentów dorosłych poddawanych hemodializie

Lekarz będzie utrzymywać stężenie hemoglobiny u pacjenta w zakresie od 10 do 12 g/dl (6,2 – 7,5 mmol/l).

Retacrit może być podawany pacjentowi w trakcie dializy lub po przeprowadzeniu dializy.

Zwykle dawka początkowa leku Retacrit to 50 j.m./kg (jednostek międzynarodowych na kilogram masy ciała). Podaje się ją 3 razy w tygodniu. Jeśli roztwór jest podawany dożylnie, czas podania leku powinien wynosić od 1 do 5 minut.

W zależności od tego, jak niedokrwistość reaguje na leczenie, dawkę można dostosowywać w przybliżeniu co 4 tygodnie, aż do uzyskania kontroli nad stanem pacjenta. Dawka podawana pacjentowi nie powinna w normalnych warunkach przekroczyć 200 j.m./kg podawanych 3 razy w tygodniu.

Lekarz zleci regularne badania krwi, aby uzyskać pewność, że lek wciąż działa we właściwy sposób. Po uzyskaniu kontroli nad stanem pacjenta, pacjent będzie otrzymywał regularne dawki leku Retacrit 2 lub 3 razy w tygodniu. Dawki te mogą nie być tak duże, jak początkowo.

Stosowanie u dzieci i osób dorastających (≤ 18 lat) poddawanych hemodializie

U dzieci lekarz będzie utrzymywać stężenie hemoglobiny w zakresie od 9,5 do 11 g/dl.

Retacrit należy podawać po przeprowadzeniu dializy.

Podawana dawka zależy od masy ciała dziecka lub nastolatka, wyrażonej w kilogramach. Zwykle dawka początkowa to 50 j.m./kg. Podaje się ją 3 razy w tygodniu przez wstrzyknięcie do żyły (przez 1-5 minutę).

W zależności od tego, jak niedokrwistość reaguje na leczenie, dawkę można dostosowywać w przybliżeniu co 4 tygodnie, aż do uzyskania kontroli nad stanem pacjenta. Lekarz zleci regularne badania krwi, aby uzyskać pewność, że cel ten został osiągnięty.

Stosowanie u pacjentów dorosłych poddawanych dializie otrzewnowej

Lekarz będzie utrzymywać stężenie hemoglobiny u pacjenta w zakresie od 10 do 12 g/dl.

Zwykle dawka początkowa to 50 j.m./kg. Podawana jest dwa razy w tygodniu.

W zależności od tego, jak niedokrwistość reaguje na leczenie, dawkę można dostosowywać w przybliżeniu co 4 tygodnie, aż do uzyskania kontroli nad stanem pacjenta. Całkowita dawka tygodniowa podawana pacjentowi nie powinna w normalnych warunkach przekroczyć 200 j.m./kg.

Lekarz zleci regularne badania krwi, aby uzyskać pewność, że lek wciąż działa we właściwy sposób.

Stosowanie u pacjentów dorosłych z chorobą nerek, ale nie poddawanych dializie

Zwykle dawka początkowa to 50 j.m./kg. Podawana jest 3 razy w tygodniu.

Lekarz może dostosowywać dawkę początkową, aż do osiągnięcia kontroli nad stanem pacjenta. Po uzyskaniu kontroli nad stanem pacjenta, pacjent będzie otrzymywał regularne dawki leku Retacrit 3 razy w tygodniu. Dawka podawana pacjentowi nie powinna w normalnych warunkach przekroczyć 200 j.m./kg podawanych 3 razy w tygodniu.

Lekarz zleci regularne badania krwi, aby uzyskać pewność, że lek wciąż działa we właściwy sposób.

Stosowanie u pacjentów dorosłych, poddawanych chemioterapii

Lekarz może rozpocząć stosowanie leku Retacrit, jeśli stężenie hemoglobiny u pacjenta wynosi 10 g/dl lub mniej.

Po rozpoczęciu leczenia lekarz będzie utrzymywać stężenie hemoglobiny u pacjenta w zakresie od 10 do 12 g/dl.

Zwykle dawka początkowa to 150 j.m./kg. Podawana jest 3 razy w tygodniu przez wstrzyknięcie podskórne. Alternatywnie, lekarz może zalecić dawkę początkową 450 j.m./kg raz w tygodniu. Lekarz może dostosowywać dawkę początkową w zależności od tego, jak niedokrwistość reaguje na leczenie. Zwykle pacjent otrzymuje Retacrit przez okres do 1 miesiąca po zakończeniu chemioterapii.

Stosowanie u pacjentów dorosłych, przygotowywanych do zabiegu z zastosowaniem autotransfuzji

Zwykle dawka początkowa to 600 j.m./kg. Podaje się ją 2 razy w tygodniu przez wstrzyknięcie do żyły. Pacjent otrzymuje Retacrit przez 3 tygodnie przed zabiegiem chirurgicznym. Stosowane jest również podawanie żelaza w trakcie leczenia, celem zwiększenia skuteczności działania leku Retacrit.

Stosowanie u pacjentów dorosłych przygotowywanych do poważnej operacji ortopedycznej (dotyczącej kości)

Dawki 600 j.m./kg mc. podaje się przez wstrzyknięcia podskórne raz w tygodniu przez 3 tygodnie przed zabiegiem oraz w dniu zabiegu. Jeśli zachodzi konieczność skrócenia czasu oczekiwania na zabieg, dawki 300 j.m./kg mc. podaje się codziennie przez 10 dni przed zabiegiem, w dniu zabiegu oraz przez 4 dni bezpośrednio po zabiegu. Jeśli wyniki badań przed operacją wykażą, że stężenie hemoglobiny jest zbyt duże, leczenie zostanie przerwane.

Ważne jest, aby podczas stosowania leku Retacrit stężenie żelaza we krwi było prawidłowe. W razie potrzeby, pacjent otrzyma codziennie doustne dawki żelaza, najlepiej przed rozpoczęciem stosowania leku Retacrit.

Informacje dotyczące podawania

Retacrit w ampułkostrzykawce jest gotowy do użycia. Każda ampułkostrzykawka może zostać użyta wyłącznie do pojedynczego wstrzyknięcia. Nie należy wstrząsać ani mieszać wstrzykiwanej dawki leku Retacrit z innymi płynami.

Jeśli Retacrit jest wstrzykiwany podskórnie, ilość wstrzykiwana w jednym miejscu nie powinna przekroczyć 1 ml.

Zawsze należy przestrzegać tych instrukcji podczas stosowania leku Retacrit:

1. Wziąć jedno zapieczętowane opakowanie (blistra) ze strzykawką i przed użyciem pozostawić na kilka minut, aby osiągnęło temperaturę pokojową. Zwykle zabiera to 15 do 30 minut.
2. Wyjąć ampułkostrzykawkę z opakowania i sprawdzić czy roztwór jest przezroczysty, bezbarwny i bez widocznych cząstek.
3. Zdjąć kapturek ochronny z igły strzykawki. Trzymając ampułkostrzykawkę pionowo, igłą skierowaną ku górze, usunąć powietrze z ampułkostrzykawki i igły, delikatnie przesuwając tłok do góry.
4. Wstrzyknąć roztwór w sposób zademonstrowany przez lekarza. W przypadku wątpliwości

należy ponownie skontaktować się lekarzem lub farmaceutą.

Nie wolno używać leku Retacrit, jeśli:

- blister nie jest szczelny lub został w jakikolwiek sposób uszkodzony
- roztwór nie jest bezbarwny lub zawiera widoczne cząstki
- roztwór wyciekł z ampułkostrzykawki lub wewnątrz blistra widoczne są skropliny
- istnieje możliwość, że był przez pomyłkę zamrożony

Zmiana sposobu podawania z wstrzykiwania dożylnego na wstrzykiwanie podskórne

Gdy stan pacjenta zostanie ustabilizowany, pacjent będzie otrzymywał stałe dawki leku Retacrit. Lekarz może zdecydować, że dla dobra pacjenta lepiej podawać Retacrit przez wstrzyknięcie pod skórę (podawanie podskórne), a nie przez wstrzyknięcie do żyły (podawanie dożylnie).

Przy dokonaniu tej zmiany dawka powinna pozostać nie zmieniona. Później lekarz może zlecić badania krwi, aby sprawdzić, czy nie jest wymagane dostosowanie dawki.

Podskórne wstrzykiwanie leku Retacrit przez samego pacjenta

Na początku stosowania leku Retacrit może być wstrzykiwany przez personel medyczny lub pielęgniarski. Lekarz może jednak zdecydować, że pacjent powinien dla własnego dobra nauczyć się samodzielnego wstrzykiwania leku Retacrit pod skórę (podawanie podskórne). Pacjent zostanie odpowiednio przeszkolony. W żadnym wypadku pacjent nie powinien próbować samodzielnego wstrzykiwania, o ile nie został odpowiednio przeszkolony.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Retacrit

Retacrit charakteryzuje się szerokim marginesem bezpieczeństwa i jest mało prawdopodobne, by pojawiły się objawy niepożądane, wynikające z przedawkowania. Jeśli pacjent sądzi, iż wstrzyknięto zbyt dużą ilość leku Retacrit, powinien natychmiast poinformować lekarza lub pielęgniarkę.

Pominięcie zastosowania leku Retacrit

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Retacrit

Nie należy przerywać leczenia bez konsultacji z lekarzem.

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Retacrit może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Jeśli u pacjenta wystąpią bóle głowy, zwłaszcza nagle, kłujące bóle głowy o typie migreny, uczucie splątania lub drgawki, należy natychmiast powiadomić lekarza. Mogą to być objawy ostrzegawcze nagłego zwiększenia ciśnienia tętniczego krwi, które wymaga pilnego leczenia.

Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce, jeśli wystąpi którekolwiek z działań wymienionych poniżej.

Bardzo częste działania niepożądane

mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób otrzymujących lek Retacrit.

- objawy podobne do grypy, ból głowy, ból stawów, osłabienie, uczucie zmęczenia i zawroty głowy.

Częste działania niepożądane

mogą wystąpić u 1 do 10 na 100 osób otrzymujących lek Retacrit.

- zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi. Podwyższone ciśnienie tętnicze krwi może wymagać leczenia (lub dostosowania dawek leków, które pacjent już zażywa z powodu nadciśnienia tętniczego krwi). Podczas stosowania leku Retacrit, lekarz może systematycznie sprawdzać ciśnienie tętnicze krwi u pacjenta, zwłaszcza na początku leczenia;
- ból w klatce piersiowej, duszność, bolesny obrzęk nóg, który może być objawem skrzepów krwi (zator płucny, zakrzepica żył głębokich);
- udar mózgu (niedostateczny dopływ krwi do mózgu, który może unieruchomić kończynę lub kończyny po jednej stronie ciała, uniemożliwić rozumienie mowy lub mówienie, wywołać jednostronny brak widzenia);
- wysypka skórna i opuchlizna wokół oczu (obrzęk), co może być spowodowane reakcją alergiczną;
- skrzepy krwi w sztucznej nerce.

Niezbyt częste działania niepożądane

mogą wystąpić u 1 do 10 na 1000 osób otrzymujących lek Retacrit.

- krwotoki mózgowe.

Rzadkie działania niepożądane

mogą wystąpić u 1 do 10 na 10 000 osób otrzymujących lek Retacrit.

- reakcje nadwrażliwości.

Bardzo rzadkie działania niepożądane

mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 10 000 osób otrzymujących lek Retacrit.

- może zwiększyć się liczba małych komórek krwi (tzw. płytek krwi), które normalnie uczestniczą w tworzeniu skrzepów krwi. Lekarz sprawdzi, czy nie występuje taki objaw.

Działania niepożądane, których częstość występowania nie jest znana

nie można ocenić częstości występowania tych działań na podstawie dostępnych danych.

- obrzęk, głównie w okolicy powiek i warg (obrzęk Quinckego) i reakcje alergiczne podobne do wstrząsu z objawami takimi jak, mrowienie, zaczerwienienie, świąd, uderzenia gorąca i przyspieszone tętno;
- zdarzenia naczyniowe i zakrzepowe (skrzepy krwi) w naczyniach krwionośnych, jak zaburzenia przepływu krwi przez mózg, zator naczyń siatkówki, uwypuklenie ściany naczynia krwionośnego (tętniak);
- wybiórcza aplazja czerwonych krwinek (PRCA, ang. *Pure Red Cell Aplasia*). Występowanie wybiórczej aplazji czerwonych krwinek zgłaszano u pacjentów leczonych erytropoetyną (podawaną podskórnie) w czasie od kilku miesięcy do lat od zakończenia leczenia. Jest to choroba, która polega na niedostatecznym wytwarzaniu czerwonych krwinek przez szpik kostny (patrz także punkt „Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując Retacrit”).
- Świąd (pokrzywka).

Inne działania niepożądane:

Pacjenci z chorobami nerek

- Zwiększone ciśnienie krwi, które może wymagać włączenia leków lub dostosowania dawki dotychczas stosowanych leków na nadciśnienie tętnicze. Podczas stosowania leku Retacrit lekarz może regularnie kontrolować ciśnienie tętnicze krwi pacjenta, zwłaszcza na początku leczenia.

- Może dojść do zablokowania połączenia tętnicy i żyły (zakrzepica przetoki tętniczo-żylniej), zwłaszcza u pacjentów z niskim ciśnieniem krwi lub powikłaniami w obrębie przetoki tętniczo-żylniej. Lekarz może skontrolować przetokę i zapisać lek w celu zapobiegania zakrzepicy.

Pacjenci z nowotworami

- Wykrzepianie krwi (zakrzepowe zdarzenia naczyniowe) (patrz punkt „Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując Retacrit”).

- Zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi. Z tego powodu należy kontrolować u pacjenta stężenie hemoglobiny i ciśnienie tętnicze krwi.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ RETACRIT

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i pudełku po określeniu: „Termin ważności”. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać ampulkostrzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Ampulkostrzykawkę można wyjąć z lodówki i pozostawić w temperaturze pokojowej (nie wyższej niż 25°C) jednorazowo na okres nie dłuższy niż 3 dni.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji lub domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera Retacrit

- Substancją czynną leku jest epoetyna zeta (wytwarzana metodą rekombinacji DNA w liniach komórkowych CHO (*Chinese Hamster Ovary*)).

Retacrit 1000 j.m./0,3 ml – roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce

1 ampulkostrzykawka z 0,3 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 1000 jednostek międzynarodowych (j.m.) epoetyny zeta (rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny). Roztwór zawiera 3333 j.m. epoetyny zeta na ml.

Retacrit 2000 j.m./0,6 ml – roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce

1 ampulkostrzykawka z 0,6 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 2000 jednostek międzynarodowych (j.m.) epoetyny zeta (rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny). Roztwór zawiera 3333 j.m. epoetyny zeta na ml.

Retacrit 3000 j.m./0,9 ml – roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce

1 ampulkostrzykawka z 0,9 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 3000 jednostek międzynarodowych (j.m.) epoetyny zeta (rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny). Roztwór zawiera 3333 j.m. epoetyny zeta na ml.

Retacrit 4000 j.m./0,4 ml – roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce

1 ampulkostrzykawka z 0,4 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 4000 jednostek międzynarodowych (j.m.) epoetyny zeta (rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny). Roztwór zawiera 10000 j.m. epoetyny zeta na ml.

Retacrit 5000 j.m./0,5 ml – roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce

1 ampulkostrzykawka z 0,5 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 5000 jednostek międzynarodowych (j.m.) epoetyny zeta (rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny). Roztwór zawiera 10000 j.m. epoetyny zeta na ml.

Retacrit 6000 j.m./0,6 ml – roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce

1 ampulkostrzykawka z 0,6 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 6000 jednostek międzynarodowych (j.m.) epoetyny zeta (rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny). Roztwór zawiera 10000 j.m. epoetyny zeta na ml.

Retacrit 8000 j.m./0,8 ml – roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce

1 ampulkostrzykawka z 0,8 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 8000 jednostek międzynarodowych (j.m.) epoetyny zeta (rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny). Roztwór zawiera 10000 j.m. epoetyny zeta na ml.

Retacrit 10000 j.m./1,0 ml – roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce

1 ampulkostrzykawka z 1,0 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 10000 jednostek międzynarodowych (j.m.) epoetyny zeta (rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny). Roztwór zawiera 10000 j.m. epoetyny zeta na ml.

Retacrit 20000 j.m./0,5 ml – roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce

1 ampulkostrzykawka z 0,5 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 20000 jednostek międzynarodowych (j.m.) epoetyny zeta (rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny). Roztwór zawiera 40000 j.m. epoetyny zeta na ml.

Retacrit 30000 j.m./0,75 ml – roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce

1 ampulkostrzykawka z 0,75 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 30000 jednostek międzynarodowych (j.m.) epoetyny zeta (rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny). Roztwór zawiera 40000 j.m. epoetyny zeta na ml.

Retacrit 40000 j.m./1,0 ml – roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce

1 ampulkostrzykawka z 1,0 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 40000 jednostek międzynarodowych (j.m.) epoetyny zeta (rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny). Roztwór zawiera 40000 j.m. epoetyny zeta na ml.

Inne składniki leku to: disodu fosforan dwuwodny, sodu diwodorofosforan dwuwodny, sodu chlorek, wapnia chlorek dwuwodny, polisorbat 20, glicyna, leucyna, izoleucyna, treonina, kwas glutaminowy, fenyloalanina, woda do wstrzykiwań, sodu wodorotlenek (do ustalenia pH), kwas solny (do ustalenia pH).

Jak wygląda Retacrit i co zawiera opakowanie

Retacrit jest przezroczystym, bezbarwnym roztworem do wstrzykiwań. Znajduje się w przezroczystej szklanej strzykawce z igłą zamocowaną na stałe.

Ampulkostrzykawki zawierają od 0,3 do 1,0 ml roztworu, w zależności od zawartości epoetyny zeta (patrz "Co zawiera Retacrit").

Jedno opakowanie zawiera 1 lub 4 lub 6 ampulkostrzykawek.

Podmiot odpowiedzialny

Hospira UK Limited
Queensway
Royal Leamington Spa
Warwickshire
CV31 3RW
Wielka Brytania

Wytwórca

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18
D-61118 Bad Vilbel
Niemcy

HOSPIRA Enterprises B.V.
Randstad 22-11
1316 BN Almere
Holandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

Hospira Benelux BVBA
Tél/Tel: + 32 2 332 03 15

Luxembourg/Luxemburg

Hospira Benelux BVBA
Tél/Tel: + 32 2 332 03 15

България

Hospira UK Limited
Тел.: + 44 (0) 1926 820820

Magyarország

Pharmacenter Hungary Kft.
Tel.: + 36-1-209-5927

Česká republika

Movianto Česká republika s.r.o
Tel: + 420 548 134 400

Malta

Hospira UK Limited
Tel: + 44 (0) 1926 820820

Danmark

Hospira Nordic AB
Tlf: + 46 (0)8 672 85 00

Nederland

Hospira Benelux BVBA
Tel: + 32 2 332 03 15

Deutschland

Hospira Deutschland GmbH
Tel: + 49 (0) 89 43 77 77 0

Norge

Hospira Nordic AB
Tlf: + 46 (0)8 672 85 00

Eesti

Berren Medical, c/o Axellus OÜ
Tel: + 372 662 3573

Österreich

Astro-Pharma Vertrieb und Handel von
pharmazeutischen Produkten GmbH
Tel: + 43 (0)1 961 93 13

Ελλάδα

Aenorasis S.A.
Τηλ: + 30 210 6136332

Polska

Zakłady Farmaceutyczne S.A.
Tel.: + 481 26178048

España

Hospira
Productos Farmacéuticos y Hospitalarios S.L.
Tel: + 34 914847100

Portugal

Hospira Portugal Lda
Tel: + 351 214857434

France

Hospira France
Tél: + 33 (0) 826 30 03 02

România

Hospira UK Limited
Tel: + 44 (0) 1926 820820

Ireland

Hospira Ireland Limited
Tel: + 353 (0) 1 2962102

Slovenija

Valentis Pharmaceuticals d.o.o
Tel: + 386 1 2000603

Ísland

Hospira Nordic AB
Sími: + 46 (0)8 672 85 00

Slovenská republika

Pliva s.r.o
Tel: + 421 2 2060 2852

Italia

Hospira Italia Srl
Tel: + 39 0812405912

Κύπρος

Hospira UK Limited
Τηλ: + 44 (0) 1926 820820

Latvija

Berren Medical, c/o Axellus SIA
Tel: + 371 721 1629

Lietuva

Berren Medical, c/o Axellus UAB
Tel: + 370 5 231 0654

Suomi/Finland

Hospira Nordic AB
Puh/Tel: + 46 (0)8 672 85 00

Sverige

Hospira Nordic AB
Tel: + 46 (0)8 672 85 00

United Kingdom

Hospira UK Limited
Tel: + 44 (0) 1926 820820

Data zatwierdzenia ulotki:

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