

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Retacrit 1 000 IU/0,3 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 предварително напълнена спринцовка с 0,3 ml инжекционен разтвор съдържа 1 000 международни единици (IU) епоетин зета* (epoetin zeta*) (рекомбинантен човешки еритропоетин). Разтворът съдържа 3 333 IU епоетин зета на ml.

* Произведен чрез рекомбинантна ДНК технология в клетъчна линия от яйчник на китайски хамстер (СНО).

Помощно вещество с известно действие:

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 0,15 мг фенилаланин.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка.
Бистър, безцветен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

- Лечение на симптоматична анемия, свързана с хронична бъбречна недостатъчност (ХБН) при възрастни и педиатрични пациенти:
 - Лечение на анемия, свързана с хронична бъбречна недостатъчност при педиатрични и възрастни пациенти на хемодиализа и възрастни пациенти на перитонеална диализа (вж. точка 4.4).
 - Лечение на тежка анемия от бъбречен произход, придружавана от клинични симптоми при възрастни пациенти с бъбречна недостатъчност, които още не са подложени на диализа (вж. точка 4.4).
- Лечение на анемия и редуциране на необходимостта от трансфузия при възрастни пациенти, подложени на химиотерапия за солидни тумори, злокачествен лимфом или мултиплен миелом и с риск от трансфузия, прецени въз основа на общия статус на пациента (напр. сърдечно-съдов статус, анемия, датираща преди началото на хемотерапията).
- Retacrit може да се използва за увеличаване на добива автоложна кръв от пациентите, включени в програма за предоперативно кръводаряване. Употребата му при това показание трябва да бъде съобразена със съобщенията за повишен риск от тромбоемболични явления. Лечението трябва да се прилага само при пациенти с умерена анемия (без железен дефицит), при условие, че планираната голяма хирургическа интервенция изисква трансфузия на голям обем кръв (4 или повече единици кръв за жени и/или 5 или повече единици за мъже), а кръво-консервиращи процедури не са възможни или са недостатъчни.
- Retacrit може да се използва за намаляване на експозицията при преливане на алогенна кръв на възрастни пациенти без железен дефицит, преди голяма елективна ортопедична операция, при които има голям риск от хемотрансфузионни усложнения. Употребата трябва да бъде ограничена предимно при пациенти с умерена анемия (Hb 10-13 g/dl),

които не са били поставени на предходно даряване по автоложна програма, и очаквана умерена кръвозагуба (900 до 1 800 ml).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Retacrit трябва да се започне под наблюдението на лекари с опит в лечението на пациенти с по-горните показания.

Дозировка

Лечение на симптоматична анемия при възрастни и педиатрични пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Retacrit трябва да се прилага подкожно или интравенозно.

Целевата концентрация на хемоглобина е между 10 и 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l) с изключение на педиатрични пациенти, при които концентрацията трябва да бъде между 9,5 и 11 g/dl (5,9-6,8 mmol/l). Не трябва да се превишава горната граница на таргетната хемоглобинова концентрация.

Симптомите и последствията на анемията могат да варират в зависимост от възрастта, пола и цялостното влияние на заболяването върху продължителността и качеството на живот; необходима е лекарска оценка на клиничния ход и състоянието на всеки отделен пациент. Retacrit трябва да се прилага подкожно или интравенозно с цел повишаване на хемоглобина до не повече от 12 g/dl (7,5 mmol/l). Поради интраиндивидуална вариабилност е възможно понякога да се наблюдават отделни стойности на хемоглобина за даден пациент над или под желаното ниво. Вариабилността на хемоглобина трябва да се овладява чрез контролиране на дозата, като таргетния диапазон за стойностите на хемоглобина е 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Трябва да се избягва поддържане на нива на хемоглобина над 12 g/dl; указания за съответно адаптиране на дозата, когато нивата на хемоглобина надхвърлят 12 g/dl (7,5 mmol/l), са дадени по-долу. Трябва да се избягва повишение на хемоглобина с над 2 g/dl (1,25 mmol/l) за период от четири седмици. Ако това се случи, трябва да се извърши съответно адаптиране на дозата според указанията.

Пациентите трябва да се наблюдават внимателно, за да е сигурно, че се използва най-ниската одобрена ефективна доза на Retacrit за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията, като същевременно се поддържа концентрация на хемоглобина по-ниска или равна на 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Необходимо е внимание при повишаване на дозата на Retacrit при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност. При пациенти, при които хемоглобинът се повлиява слабо от Retacrit, трябва да се помисли за алтернативни обяснения на слабия отговор (вж. точки 4.4 и 5.1).

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност и клинично установен исхемична болест на сърцето или конгестивна сърдечна недостатъчност, поддържаната хемоглобинова концентрация не трябва да превишава горната граница на целевата хемоглобинова концентрация.

Възрастни пациенти на хемодиализа

Retacrit трябва да се прилага подкожно или интравенозно.

Лечението се разделя на два етапа:

1. Коригираща фаза: 50 IU/kg 3 пъти седмично. Когато е необходимо коригиране на дозата, това трябва да се извърши постепенно за поне четири седмици. Всеки път увеличаването или намаляването на дозата трябва да бъде с 25 IU/kg 3 пъти седмично.
2. Поддържаща фаза: Адаптирането на дозата, с цел да се поддържат стойности на хемоглобина (Hb) на желаното ниво от 10 до 12 g/dl (6,2 - 7,5 mmol/l). Общата препоръчителна седмична доза, е между 75 и 300 IU/kg.

От получените клинични данни може да се заключи, че при пациенти с много ниско първоначално ниво на хемоглобин (< 6 g/dl or < 3,75 mmol/l), може да са необходими по-високи поддържащи дози, отколкото при пациенти, при които първоначално анемията е била не толкова тежка (Hb > 8 g/dl или > 5 mmol/l).

Педиатрични пациенти на хемодиализа

Лечението се разделя на два етапа:

1. Коригираща фаза: 50 IU/kg, 3 пъти седмично, интравенозен път на приложение. Когато е необходима корекция на дозата, това трябва да се извърши постепенно, с увеличаване на дозата с 25 IU/kg, 3 пъти седмично, на интервали от поне 4 седмици, докато се постигне желаният резултат.
2. Поддържаща фаза: Адаптиране на дозата, с цел да се поддържат стойности на хемоглобина (Hb) в кръвта, на желаното ниво от 9,5 до 11 g/dl (5,9-6,8 mmol/l).

Обикновено деца и юноши с тегло под 30 kg се нуждаят от по-висока поддържаща доза, отколкото възрастни и деца с тегло над 30 kg. Следните поддържащи дози са наблюдавани при клинични изпитвания след 6 месечно лечение:

Тегло (kg)	Доза (IU/kg, прилагана 3 пъти седмично)	
	Медиана	Обикновена поддържаща доза
< 10	100	75-150
10-30	75	60-150
> 30	33	30-100

От наличните клинични данни може да се заключи, че пациенти с много ниско първоначално ниво на хемоглобин (< 6,8 g/dl or < 4,25 mmol/l), може да се нуждаят от по-високи поддържащи дози, отколкото пациенти с по-висока първоначална стойност на хемоглобина (> 6,8 g/dl или > 4,25 mmol/l).

Възрастни пациенти на перитониална диализа

Retacrit трябва да се прилага подкожно или интравенозно.

Лечението се разделя на два етапа:

1. Коригираща фаза: Начална доза от 50 IU/kg 2 пъти седмично.
2. Поддържаща фаза: Адаптиране на дозата, с цел да се поддържат стойности на хемоглобина (Hb) в кръвта, на желаното ниво от 10 до 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l); поддържаща доза между 25 и 50 IU/kg, 2 пъти седмично, в две еднакви инжекции.

Възрастни пациенти с бъбречна недостатъчност, които още не са подложени на диализа

Retacrit трябва да се прилага подкожно или интравенозно.

Лечението се разделя на два етапа:

1. Коригираща фаза: Начална доза от 50 IU/kg 3 пъти седмично, последван от увеличаване на дозата с 25 IU/kg (3 пъти седмично), докато се постигне желаният резултат (увеличаването на дозата трябва да се извърши за поне 4 седмици).
2. Поддържаща фаза: По време на поддържащата фаза, Retacrit може да се прилага 3 пъти седмично, както и, в случай на подкожно приложение, веднъж седмично или веднъж на всеки 2 седмици. Необходимо е подходящо адаптиране на дозата и дозовите интервали, с цел да се поддържат стойности на хемоглобина (Hb) в кръвта на желаното ниво от 10 и 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l). Удължените дозови интервали може да изискват повишаване на дозата.

Максималната доза не трябва да превишава 150 IU/kg 3 пъти седмично, 240 IU/kg (до максимум 20 000 IU) веднъж седмично или 480 IU/kg (до максимум 40 000 IU) веднъж на всеки две седмици.

Лечение на пациенти с анемия, индуцирана от химиотерапия

Retacrit трябва да се прилага подкожно при пациенти с анемия (т.е. концентрация на хемоглобин ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)). Симптомите и последствията на анемията могат да варират в зависимост от възрастта, пола и цялостното влияние на заболяването върху продължителността и качеството на живот; необходима е лекарска оценка на клиничния ход и състоянието на всеки отделен пациент.

Поради интраиндивидуална вариабилност е възможно понякога да се наблюдават отделни стойности на хемоглобина за даден пациент над и под желаното ниво. Вариабилността на хемоглобина трябва да се овладява чрез контролиране на дозата, като таргетния диапазон за стойностите на хемоглобина е 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l). Трябва да се избягва поддържане на нива на хемоглобина над 12 g/dl (7,5 mmol/l); указания за съответно адаптиране на дозата, когато нивата на хемоглобина надхвърлят 12 g/dl (7,5 mmol/l), са дадени по-долу.

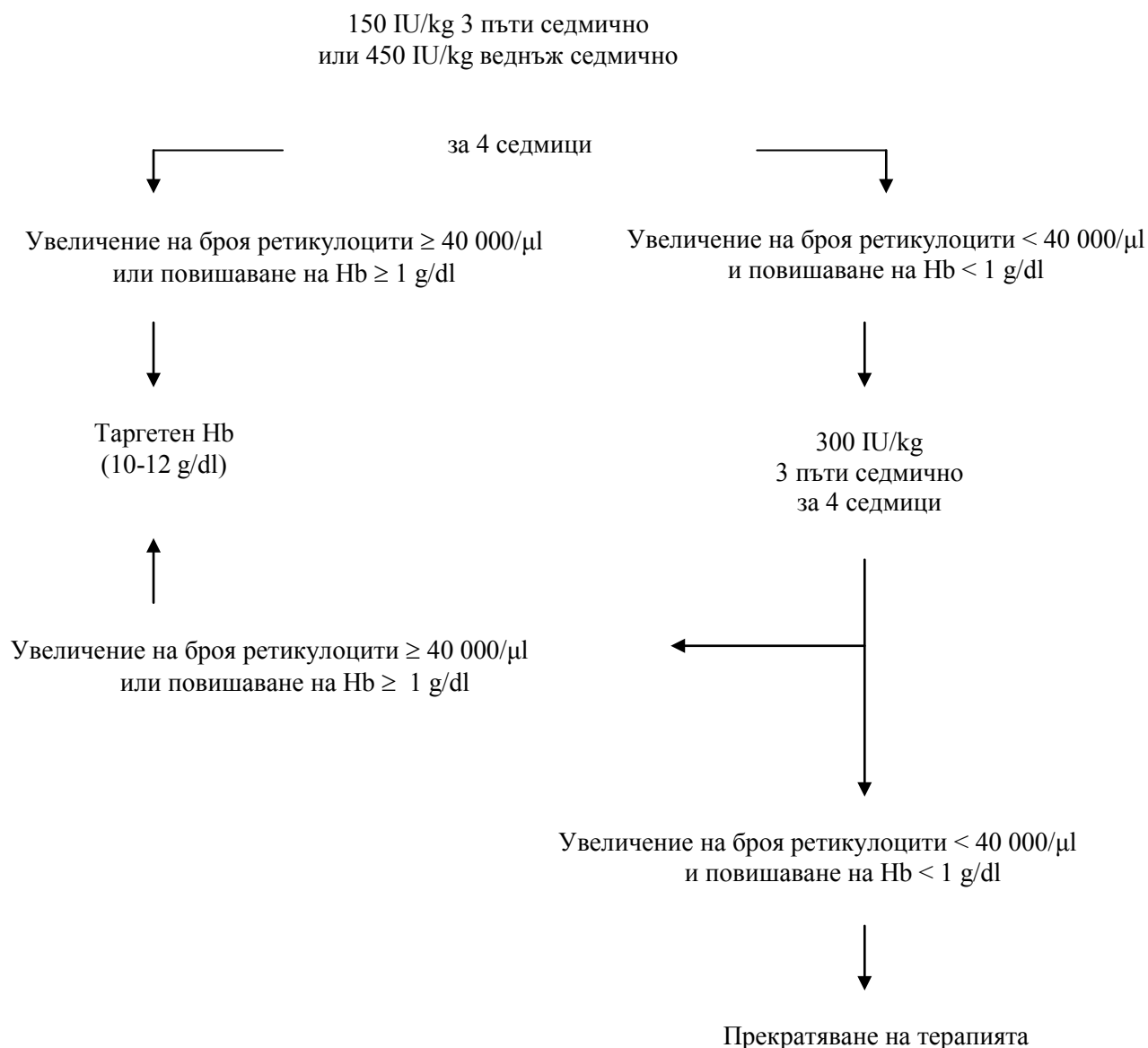
Пациентите трябва да се наблюдават внимателно, за да е сигурно, че се използва най-ниската одобрена доза на Retacrit за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията.

Retacrit лечението трябва да продължи до месец след края на химиотерапията.

Първоначалната доза е 150 IU/kg, прилагана подкожно, 3 пъти седмично. Като алтернативен вариант, Retacrit може да бъде инжектирано с първоначална доза 450 IU/kg, подкожно, веднъж седмично.

Ако хемоглобинът се увеличи с най-малко 1 g/dl (0,62 mmol/l) или броят ретикулоцитите е повишен $\geq 40\ 000$ клетки/ μ l над основната стойност след 4 седмици от започване на лечението, дозата трябва да се задържи на 150 IU/kg, 3 пъти седмично или 450 IU/kg, веднъж седмично. Ако стойността на хемоглобина се увеличи с < 1 g/dl ($< 0,62$ mmol/l) и броят на ретикулоцитите нарасне с $< 40\ 000$ клетки/ μ l над основната стойност, дозата трябва да се увеличи на 300 IU/kg, 3 пъти седмично. Ако след 4 допълнителни седмици на лечение при доза 300 IU/kg, 3 пъти седмично, хемоглобинът се увеличи с ≥ 1 g/dl (0,62 mmol/l) или броят на ретикулоцитите е нараснал до $\geq 40\ 000$ клетки/ μ l, дозата трябва да се задържи на 300 IU/kg, 3 пъти седмично. Обаче, ако все пак хемоглобинът нарасне с < 1 g/dl ($< 0,62$ mmol/l) и броят на ретикулоцитите нарасне до $< 40\ 000$ клетки/ μ l, над основната стойност, отговорът към лекарството е незадоволителен и лечението трябва да се прекрати.

Препоръчаната схема на прилагане е представена на следната диаграма:



Когато целта на лечението за отделен пациент е постигната, дозата следва да се намали с 25 до 50% с цел подържане на хемоглобина на това ниво. Следва да се обмисли подходящо титриране на дозата.

Адаптиране на дозата

При степен на нарастване на хемоглобина за едномесечно лечение $> 2\ \text{g/dl}$ ($> 1,25\ \text{mmol/l}$), дозата на Retacrit трябва да се намали с около 25-50%. Ако нивото на хемоглобин превишава $12\ \text{g/dl}$ ($7,5\ \text{mmol/l}$), прекратете лечението, докато то се понижи до $12\ \text{g/dl}$ ($7,5\ \text{mmol/l}$) или по-ниско и след това подновете лечението със Retacrit с доза 25% по-ниска от предхождащата доза.

Лечение на хирургични пациенти включени в програма за автоложно кръвопреливане

Retacrit трябва да се прилага интравенозно.

По време на кръводаряване Retacrit трябва да се инжектира след завършване на процедурата по кръводаряване.

Пациенти с лека степен на анемия (хематокрит: 33-39%), нуждаещи се от предварително депониране на ≥ 4 единици кръв, трябва да бъдат лекувани със Retacrit в доза 600 IU/kg (kg телесна маса), 2 пъти седмично, в продължение на 3 седмици преди операцията.

Всички пациенти, лекувани със Retacrit, трябва да получават адекватна добавка желязо (напр. дневна доза от 200 mg елементарно желязо, приемана перорално), докато трае курса на лечение. Добавянето на желязо трябва да започне колкото е възможно по-рано, дори и няколко седмици преди да започне предварителното депониране на автоложна кръв (автоложна хемотрансфузия), с цел да се постигне голям запас от желязо преди да започне лечението със Retacrit.

Лечение на възрастни пациенти, планирани за голяма елективна ортопедична операция:

Retacrit трябва да се прилага подкожно.

Доза от 600 IU/kg телесно тегло трябва да се прилага веднъж седмично за три седмици (дни 21-ви, 14-ти и 7-ми) преди операцията и в деня на операцията (ден 0). Когато се налага периода преди операцията да се на по-малко от три седмици, трябва да се приложи доза от 300 IU/kg телесно тегло дневно в 10 последователни дни преди операцията, в деня на операцията и 4 дни непосредствено след нея. Ако при провеждане на хематологични изследвания в предоперативния период хемоглобинът достигне ниво от 15 g/dl или повече, приложението на Retacrit трябва да се прекрати и да не се прилагат следващи дози.

Железеният дефицит трябва да бъде лекуван преди започване на лечението с Retacrit. В допълнение, по време на курса на лечение с Retacrit, всички пациенти трябва да получават допълнително адекватно количество желязо (напр. 200 mg елементарно желязо перорално дневно). Ако е възможно, приемът на желязо трябва да започне преди началото на лечението с Retacrit, за да се постигне задоволителен железен запас.

Начин на приложение

Интравенозно инжектиране

Дозата трябва да се въвежда за не по-малко от 1-5 минути, в зависимост от общата доза. При пациенти на хемодиализа болус инжекция може да се въведе по време на диализната процедура, чрез подходящ венозен вход на диализната линия. Като алтернативен вариант, инжекцията може да се приложи в края на диализата посредством фистулната игла, последвано от 10 ml разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%), за да се промие тръбичката и да се осигури пълното въвеждане на лекарство в кръвообращението.

По-бавно инжектиране е за предпочитане при пациенти, при които се наблюдават нежелани реакции със грипоподобни симптоми.

Retacrit не трябва да се въвежда чрез интравенозна инфузия или да се смесва с други лекарствени продукти (вж. точка 6.2).

Подкожно инжектиране

Максималният обем от 1ml за едно място на инжектиране, обикновено не трябва да се превишава. В случай на по-големи обеми, трябва да се избера повече от едно място на

инжектиране.

Инжекциите се поставят в крайниците или в предната коремна стена.

За указания относно работата с лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Пациенти, с придобита (чиста) аплазия на еритроцитите (ПАЕ/PRCA) в следствие на лечение с някакъв еритропоетин, не трябва да приемат Retacrit или какъвто и да е друг еритропоетин (вж. точка 4.4).
- Неконтролирана хипотония
- При показание „увеличаване добива от автоложна кръв“: миокарден инфаркт или инсулт, получени в месеца преди лечението, нестабилна ангина пекторис, повишен риск от дълбока венозна тромбоза, като анамнеза за предишно венозно тромбоемболично заболяване.
- При показание за голяма елективна ортопедична операция: тежка коронарна, периферна артериална, каротидна или церебрална васкуларна болест, включително пациенти със скорошен миокарден инфаркт или церебрален васкуларен инцидент.
- Пациенти, които по каквато и да е причина не могат да получат адекватна анти тромботична профилактика.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Обща информация

Както при всички пациенти получаващи еритропоетин, кръвното налягане може да се повиши по време на лечението със Retacrit. Кръвното налягане трябва да се следи отблизо и да се контролира адекватно при всички пациенти, които преди това не са лекувани с епоетин, както и при пациенти с предишно епоетиново лечение преди, в началото и по време на лечението със Retacrit. Може да се наложи да се добави лечение или да се увеличат лекарствата за високо кръвно. Ако кръвното налягане не може да се контролира, лечението със Retacrit трябва да се преустанови.

Retacrit трябва да се прилага с повишено внимание при наличие на епилепсия и хронична чернодробна недостатъчност.

При лечение с еритропоетин е възможно да се наблюдава умерено дозозависимо повишаване (в нормални граници) на броя на тромбоцитите. Това отзвучава в хода на продължителното лечение. Препоръчва се, броят на тромбоцитите да се следи редовно през първите 8 седмици от лечението.

Всички останали случаи на анемия (дефицит на желязо, хемолiza, загуба на кръв, дефицит на витамин В₁₂ или фолиева киселина) трябва да бъдат взети под внимание и лекувани преди началото и по време на лечението със Retacrit. В повечето случаи количеството на серумния феритин (*желязо-съдържащ ензим*), се понижава едновременно с повишаването на хематокрита. С цел да се осигури оптимален отговор на действието на еритропоетин е необходимо да се осигури адекватен запас от желязо:

- Препоръчва се перорално приемане на добавки желязо, напр. 200-300 mg дневно (100-200 mg дневно за педиатрични пациенти), за пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, при които серумното ниво на феритин е под 100 ng/ml
- Перорален железен заместител 200-300 mg на ден се препоръчва за всички онкологични

пациенти, при които насищането с трансферитин е под 20%

Всички тези допълнителни фактори на анемия също трябва внимателно да бъдат обмислени, когато се решава дали да се увеличи дозата от еритропоетин при онкологични пациенти.

Парадоксалното намаляване на хемоглобина и развиването на тежка анемия, свързана с ниски нива на ретикулоцитите, изискват прекъсване на лечението с епоетин и извършване на изследване за анти-еритропоетинови антитела. Докладвани са случаи на пациенти с хепатит С, лекувани с интерферон и рибавирин, при които едновременно са използвани епоетини. Епоетините не са утвърдени при лечението на анемия, свързана с хепатит С.

За да се подобри възможността за проследяване на средствата, стимулиращи еритропоезата (ESA), името на предписаното средство трябва да бъде ясно записано в досието на пациента.

Трябва винаги да се прилагат добрите практики за кръвни манипулации преди, по време на и малко след операцията.

Пациенти, планирани за големи елективни ортопедични оперативни интервенции

При пациенти, планирани за големи елективни ортопедични оперативни интервенции, причината за анемията трябва се установи и лекува по възможност преди началото на лечението с Retacrit.

Тромботичните събития могат да представляват риск за тази популация и тази възможност трябва да се прецени внимателно срещу очакваната полза от лечението.

Пациентите трябва да получат адекватна антитромботична профилактика, тъй като могат да се появят тромботични и съдови събития при хирургични пациенти, особено при тези с подлежащо сърдечно-съдово заболяване. В допълнение, трябва да се вземат специални предпазни мерки при пациенти с предразположение за развитие на тромбоза на дълбоките вени (DVT). Освен това, при пациенти с изходен хемоглобин $> 13 \text{ g/dl}$, не може да се изключи възможността лечението с Retacrit да е свързано с повишен риск от постоперативни тромботични/съдови събития. По тази причина той не трябва да се използва при пациенти с изходен хемоглобин $> 13 \text{ g/dl}$.

Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Концентрация на хемоглобина

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, поддържаната концентрация на хемоглобина не трябва да надвишава горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, препоръчана в точка 4.2. При клинични проучвания е наблюдаван повишен риск от смърт, сериозни сърдечно-съдови събития или мозъчносъдови събития, включително инсулт, при прилагане на ESA за постигане на ниво на хемоглобина над 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$).

Контролирани клинични проучвания не са показали значима полза от прилагането на епоетини, когато концентрацията на хемоглобина е повишена над нивата, необходими за постигане на контрол върху симптомите на анемията и с цел избягване на трансфузия на кръв.

Нивото на хемоглобин трябва да се измерва редовно, докато се постигнат стабилни стойности и периодично след това да се следи. Стойността на повишаване на хемоглобина трябва да бъде приблизително 1 g/dl ($0,62 \text{ mmol/l}$) на месец и не трябва да превишава 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$) на месец, за да се минимизира рискът от развитие или влошаване на хипертония

Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, лекувани със Retacrit, приложен подкожно, трябва да бъдат наблюдавани редовно за загуба на ефикасност, определена като липсващ или намален отговор на лечението със Retacrit при пациенти, които преди са се повлиявали от

такава терапия.

Възможно е някои пациенти, с по-удължени интервали на дозиране (по-рядко от веднъж седмично) на епоетин, да не могат да поддържат адекватни нива на хемоглобин (виж точка 5.1) и може да се нуждаят от увеличаване на дозата на епоетин. Нивата на хемоглобина трябва да се проследяват редовно.

Необходимо е внимание при повишаване на дозата на Retacrit при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, тъй като е възможно високите кумулативни дози епоетин да са свързани с повишен риск от смъртност, сериозни сърдечносъдови и мозъчносъдови събития. При пациенти със слабо повлияване на хемоглобина от епоетин, трябва да се помисли за алтернативни обяснения на слабия отговор (вж. точки 4.2 и 5.1).

Ако лечението с еритропоетин не предизвика желаната ответна реакция, това предполага бързо да се потърсят причините за това. Като такива могат да се разгледат: дефицит на желязо, фолиева киселина или витамин В₁₂, интоксикация с алуминий, инфекции по време на лечението, възпалителни или травматични епизоди, загуба на кръв, хемолиза, както и фиброза на костния мозък от всякакъв е вид.

Много рядко са докладвани случаи на ПАЕ, медирана от антитела при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, при които еритропоетин е въвеждан чрез подкожно инжектиране. При пациенти, при които се развива внезапна липса на ефикасност, характеризирана с понижаване на хемоглобина (1-2 g/dl на месец) и повишена нужда от кръвопреливане, броят на ретикулоцитите трябва да бъде определен и типичните причини за липсата на ответна реакция (напр. дефицит на желязо, фолиева киселина или витамин В₁₂, алуминиева интоксикация, инфекция или възпаление, загуба на кръв и/или хемолиза) да бъдат изследвани. Ако никой от посочените случаи не се установи, трябва да бъде обмислено изследване на костният мозък за диагноза ПАЕ.

Ако диагнозата е развитие на ПАЕ, лечението със Retacrit трябва незабавно да бъде прекратено и да се направят тестове за еритропоетинови антитела. Пациентите не трябва да сменят лекарствения продукт с друг, тъй като антиеритропоетиновите антитела кръстосано реагират с други еритропоетини. Други случаи на ПАЕ трябва да се отхвърлят и да се приложи подходящо лечение.

Препоръчва се редовно следене на броя на ретикулоцитите, за да се открие и предотврати възможна поява на неефикасност на лекарството при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност.

Хиперкалемия (високо ниво на К⁺ в кръвната плазма) бе наблюдавана при единични случаи. При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, лечение на анемия може да доведе до увеличаване на апетита и приемането на повече калий и протеини. Предписанието за диализа може да бъде адаптирано периодично, за да се поддържа нивото на урея, креатинин и калий в желаните граници. При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност серумните електролити трябва да бъдат наблюдавани. Ако се установят високи (или покачващи се) нива на серумния калий, трябва да се обмисли евентуално спиране на лечението с еритропоетин, докато се овладее хиперкалемията.

Често изискване по време на курса на лечение с еритропоетин е увеличаването на дозата на хепарин по време на хемодиализа, като резултат от повишаване на хематокрита. Възможно е запушване на диализната система, ако хепаринизацията не е оптимална.

На база на получената информация до днешна дата, лечението на анемия с еритропоетин при възрастни пациенти с бъбречна недостатъчност, които не са още на диализа, не води до

ускоряване на прогресия на бъбречната недостатъчност.

Възрастни онкологични пациенти със симптоматична анемия, провеждащи химиотерапия

При пациенти с рак, подложени на хемотерапия, трябва да се вземе по внимание 2-3 седмично забавяне между инжектирането на еритропоетин и появата на индуцирани от еритропоетина еритроцити, когато се преценява дали Retacrit терапията е подходяща (пациент с риск от належащо кръвопреливане).

Нивата на хемоглобин трябва да бъдат отчитани непрекъснато, докато се постигне стабилна стойност и да се измерват периодично след това. Ако стойността на увеличение на хемоглобина превиши 2 g/dl (1,25 mmol/l) на месец или хемоглобиновото ниво надвиши 12 g/dl (7,5 mmol/l), коригирането на дозата отбелязано в т. 4.2 трябва да се извърши без изменения, за да се минимизира риска от тромботични събития (вж. точка 4.2).

Тъй като се наблюдава повишаване на честотата на тромботични съдови инциденти (ТСИ) при пациенти с рак, получаващи еритропоетини, (вж. точка 4.8), този риск внимателно трябва да се обмисли и претегли спрямо възможните положителни резултати от лечението (със Retacrit), особено при онкологични пациенти, при които рискът от тромботични съдови инциденти е особено висок, като пациенти с високо наднормено тегло и пациенти с предишна анамнеза за ТСИ (напр. дълбоко венозна тромбоза или пулмонален емболизъм).

Възрастни хирургични пациенти в програма за автоложно кръвопреливане

Всички специални предупреждения и предпазни мерки, свързани с програмата за автоложна трансфузия, особено рутинната смяна на обема на лекарствения продукт, трябва стриктно да се съблюдават.

Потенциално развитие на туморни образувания

Епоетините са растежни фактори, които основно стимулират образуването на еритроцити. Рецептори за еритропоетин могат да бъдат експресирани на повърхността на различни видове ракови клетки. Както при всички растежни фактори, трябва да се вземе под внимание възможността епоетините да стимулират развитието на някакъв тип злокачествени образувания. При няколко контролирани проучвания лечението с епоетини не показва подобрене в общата преживяемост или намаляване на риска от прогресия на тумора при пациенти с анемия, свързана с рак.

Няколко контролирани клинични изпитвания, при които епоетини са прилагани на пациенти с различни често срещани тумори, включително сквамозен карцином на главата и шията, рак на белия дроб и рак на гърдата, показват необяснимо висока смъртност.

При контролирани клинични проучвания прилагането на епоетин алфа и други стимулиращи еритропоезата средства (ESAs) са довели до:

- съкратено време за прогресия на тумора при пациенти с авансирал карцином на главата и шията, подложени на лъчелечение, при прилагане с цел постигане на таргетно ниво на хемоглобин по-високо от 14 g/dl (8,7 mmol/l),
- скъсяване на общата преживяемост и повишаване на смъртността поради прогресия на заболяването към четвъртия месец при пациенти с метастатичен карцином на гърдата, подложени на химиотерапия, при прилагане с цел постигане на таргетно ниво на хемоглобин 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l),
- повишаване на риска от смърт, при прилагане с цел постигане на таргетно ниво на хемоглобин 12 g/dl (7,5 mmol/l), при пациенти с активна неоплазма, които не са подложени нито на химио-, нито на лъчетерапия. ESAs не са показани за употреба при

тази популация пациенти.

Предвид изложеното по-горе в някои клинични случаи кръвопреливането трябва да бъде предпочитан метод на лечение за корекция на анемия при пациенти с раково заболяване. Решението за прилагане на рекомбинантни еритропоетини следва да се основава на оценка на съотношението полза-риск с участието на отделния пациент и като се вземе под внимание специфичният клиничен контекст. Факторите, които трябва да бъдат разгледани, включват вида на тумора и неговия стадий, степента на анемия, вероятната продължителност на живот, околната среда, в която се лекува пациентът и предпочитанията му (вж. точка 5.1)

Този лекарствен продукт съдържа фенилаланин, който може да е вреден за пациенти с фенилкетонурия.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Няма доказателства, че лечението с еритропоетин изменя метаболизма на други лекарствени продукти.

Обаче, тъй като циклоспорин се свързва с червените кръвни клетки, то има голяма потенциална вероятност от взаимодействие с други лекарствени продукти. Ако еритропоетин се прилага едновременно с циклоспорин, нивото на циклоспорин в кръвта трябва да се изследва и да се коригира дозата циклоспорин, с повишаване на хематокрита.

Няма данни, показващи взаимодействие между епоетин алфа и G-CSF или GM-CSF по отношение на хематологичната диференциация или пролиферация на проби от туморна биопсия *in vitro*.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

До момента няма адекватни и добре контролирани проучвания при бременни жени. Изследвания с животни показват репродуктивна токсичност. (вж. точка 5.3). Не е известно дали екзогенен епоетин зета се екскретира в кърмата при хора. Следователно, еритропоетин трябва да бъде използван по време на кърмене и бременност само ако потенциалната полза от лечението надвишава потенциалния риск за зародиша.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Retacrit няма или има незначително влияние върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Данните от клинични проучвания със Retacrit съблюдават профила за безопасност на други разрешени за употреба еритропоетини. Базирано на резултатите от клиничните изпитвания с други разрешени за употреба еритропоетини, при приблизително 8% от пациентите лекувани с еритропоетин се очаква да получат нежелани реакции. Нежелателни лекарствени реакции по време на лечението с еритропоетин са наблюдавани предимно при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност или злокачествени тумори. Тези нежелани реакции най-често са доза-зависимо повишено кръвно налягане и главоболие. Може да възникне хипертонична криза със симптоми, подобни на енцефалопатия. Особено внимание трябва да се обърне на появата на

внезапно пронизващо наподобяващо мигрена главоболие като възможен предупредителен сигнал.

Наблюдавана е конгестия на дихателните пътища, която включва събития на конгестия на горните дихателни пътища, назална конгестия и назофарингит, при проучвания с удължен интервал на дозиране, при възрастни пациенти с бъбречна недостатъчност, които все още не са подложени на диализа.

Има съобщения за тромботични/съдови събития, като миокардна исхемия, миокарден инфаркт, мозъчно-съдови инциденти (мозъчен кръвоизлив и мозъчен инфаркт), преходни исхемични атаки, тромбоза на дълбоките вени, артериална тромбоза, белодробна емболия, аневризми, тромбоза на ретината, както и тромбозирание в изкуствен бъбрек при пациенти, получаващи продукти, съдържащи еритропоетин.

Антитяло-медирана еритробластопения (PRCA) се съобщава след месеци до години лечение с епоетин алфа. При повечето от тези пациенти са наблюдавани антитела срещу еритропоетините (вж. точка 4.3 и 4.4).

Таблично представяне на нежеланите реакции

В тази част нежеланите лекарствени реакции са дефинирани както следва: много чести (>1/10); чести (>1/100 до <1/10); нечести (>1/1 000 до <1/100); редки (>1/10 000 до <1/1 000); много редки (<1/10 000), с неизвестна честота (честотата не може да бъде оценена от наличните данни).

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Честотата може да варира в зависимост от показанието.

СОК	Честота	НЛР
Нарушения на кръвта и лимфната система	много редки	тромбоцитоза (вж. точка 4.4)
	неизвестна честота	антитяло-медирана еритробластопения (PRCA)
Нарушения на имунната система	редки	реакции на свръхчувствителност
	много редки	анафилактична реакция
Нарушения на нервната система	много чести	замаяност (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
		главоболие (пациенти с ракови заболявания)
	чести	инсулт
		замаяност (пациенти с ракови заболявания)
		главоболие (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)

	нечести	мозъчен кръвоизлив
	неизвестна честота	мозъчен инфаркт
		хипертонична енцефалопатия
		преходни исхемични атаки
Нарушения на очите	неизвестна честота	тромбоза на ретината
Сърдечни нарушения	неизвестна честота	миокарден инфаркт
		миокардна исхемия
Съдови нарушения	чести	тромбоза на дълбоките вени (пациенти с ракови заболявания)
		повишено кръвно налягане
	неизвестна честота	аневризми
		артериална тромбоза
		тромбоза на дълбоките вени (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
	хипертонична криза	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	чести	белодробна емболия (пациенти с ракови заболявания)
	нечести	конгестия на дихателните пътища
	неизвестна честота	белодробна емболия (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	чести	неспецифични кожни обриви
	много редки	ангиоедем
	Неизвестна честота	Пруритус
Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителната тъкан	много чести	болки в ставите (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
	чести	болки в ставите (пациенти с ракови заболявания)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	много чести	грипоподобни симптоми (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
		усещане за слабост (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
		уморяемост (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
		грипоподобни симптоми (пациенти

	чести	с ракови заболявания)
		чувство на слабост (пациенти с ракови заболявания)
		уморяемост (пациенти с ракови заболявания)
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	чести	тромбозиране в изкуствен бъбрек

Възрастни и педиатрични пациенти на хемодиализа, възрастни пациенти на перитонеална диализа и възрастни пациенти с бъбречна недостатъчност, които още не са подложени на диализа

Най-честата нежелана лекарствена реакция при лечение с епоетин алфа е доза-зависимо повишаване на кръвното налягане или влошаване на вече съществуваща хипертония. Това повишаване на кръвното налягане може да бъде лекувано с лекарствени продукти. Освен това се препоръчва проследяване на кръвното налягане, особено в началото на лечението. При отделни пациенти с нормално или ниско кръвно налягане са наблюдавани също и следните реакции: хипертонична криза със симптоми подобни на енцефалопатия (напр. главоболие и състояние на обърканост) и генерализирани тонично-клонични гърчове, изискващи незабавен преглед от лекар и интензивни медицински грижи. Особено внимание трябва да се обърне на внезапно пронизващо главоболие, наподобяващо мигрена, като възможен предупредителен сигнал.

Възможно е да възникнат шънтови тромбози, особено при пациенти с тенденция към хипотония или чиито артерио-венозни фистули показват усложнения (напр. стенози, аневризми и др.). Ранния преглед на шънта и профилактика на тромбозата чрез приложение на ацетилсалицилова киселина, например, се препоръчва при тези пациенти.

Възрастни онкологично болни пациенти със симптоматична анемия, на химиотерапия

Възможно е да възникне хипертония при пациенти, лекувани с епоетин алфа. Следователно нивото на хемоглобина и кръвното налягане трябва да бъдат внимателно проследявани.

Увеличаване на броя на тромбо-вакуларните събития (вж. точка 4.4 и 4.8 - Общи) се наблюдава при пациенти, получаващи продукти, съдържащи еритропоетин.

Хирургични пациенти

Независимо от лечението с еритропоетин, е възможна поява на тромботични и сърдечносъдови явления при хирургични пациенти със подлежащо сърдечносъдово заболяване, следващо повтаряща се флеботомия. Следователно обмяна на рутинен обем – кръв трябва да се извършва за такива пациенти.

При пациенти с изходен хемоглобин > 13 g/dl, не може да се изключи възможността, лечението с Retacrit да е свързано с повишен риск от постоперативни тромботични/съдови събития.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за

лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Терапевтичните възможности на еритропоетина са изключително големи. Предозиране с еритропоетин може да предизвика ефекти, които подсилват фармакологичния ефект на хормона. Флеботомия може да бъде извършена, ако се наблюдават изключително високи нива на хемоглобин. При необходимост, трябва да бъдат осигурени допълнителни поддържащи грижи.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други антианемични препарати, еритропоетин
АТС код: B03XA01

Retacrit е биоподобен лекарствен продукт. Подробна информация е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

Фармакодинамични ефекти

Еритропоетин е гликопротеин, фактор стимулиращ митозата и диференциращ хормон, който участва при формирането на еритроцитите от техните прекурсори – стволовите клетки в костния мозък.

Молекулната маса на еритропоетина е 32 000 – 40 000 Далтона. Протеиновата част на молекулата заема около 58% от общата молекулна маса и се състои от 165 аминокиселини. Четирите въглехидратни вериги са свързани към протеиновата част, чрез три N-гликозидни връзки и една O-гликозидна връзка. Еритропоетин зета е идентичен по своя аминокиселинен състав и въглехидратно съдържание с ендогенния човешки еритропоетин, който е изолиран от урината на анемични пациенти.

Биологичната ефикасност на еритропоетина е демонстрирана в множество модели върху животни *in vivo* (нормален и анемичен плъх, полицитемична мишка). След прилагането на еритропоетин, броят на еритроцитите, стойността на хемоглобина (Hb), броят на ретикулоцитите и количеството на инкорпорирания ^{59}Fe се увеличават.

Наблюдавано бе повишено инкорпориране на ^3H -тимидин в еритроидни ядрени клетки от далак *in vitro* (клетъчна култура от далак на мишка), след инкубиране с еритропоетин. С помощта на клетъчни култури от човешки костно-мозъчни, може да се покаже, че еритропоетин стимулира специфично еритропоезата и не оказва влияние върху левкопоезата. Цитотоксична активност на еритропоетин върху клетки на костен мозък не е наблюдавана.

Подобно на други кръвотворни растежни фактори, еритропоетин показва *in vivo* стимулиращо действие върху човешки ендотелни клетки.

Възрастни пациенти с бъбречна недостатъчност, които все още не са подложени на диализа

В 2 проучвания с удължен интервал на дозиране на еритропоетин (3 пъти седмично, веднъж седмично, веднъж на всеки 2 седмици и веднъж на всеки 4 седмици) някои пациенти с по-дълги дозови интервали не са поддържали адекватни нива на хемоглобин и са достигнали нива на

хемоглобин, дефинирани в протокола като критерий за отпадане (0% в групата с интервал на дозиране веднъж седмично, 3,7% в групата с дозиране веднъж на всеки 2 седмици и 3,3% в групата с дозиране веднъж на всеки 4 седмици).

Клинична ефикасност и безопасност

721 онкологични пациенти, получаващи не-платинова хемотерапия, бяха включени в три плацебо – контролирани изследвания, 389 пациенти с хематологични злокачествени заболявания (221 рецидивиращ миелом, 144 не-ходжкинови лимфоми (non-Hodgkin's) и 24 други хематологични злокачествени заболявания) и 332 с солидни тумори (172 с тумор на гърдата, 64 гинекологични, 23 белодробни, 22 простатни, 21 стомашно-чревни и 30 с друг вид тумори). 2 697 онкологични пациенти, получаващи не-платинова химиотерапия, 1 895 със солидни тумори (683 с тумор на гърдата, 260 белодробни, 174 гинекологични, 300 стомашно-чревни и 478 с друг вид тумори) и 802 с хематологични злокачествени заболявания, бяха включени в две големи, отворени проучвания.

При едно проспективно, рандомизирано двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване, включващо 375 анемични пациенти, с разновидности не-миелоидни злокачествени заболявания, получаващи не-платинова химиотерапия, се забеляза значително редуциране на свързаните с анемия усложнения (напр. изтощение, понижена енергичност и активност). Получените стойности са получени на базата на следните инструменти и скали: обща скала за Функционална оценка на противоракова терапия - анемия (Functional assessment of Cancer Therapy-Anaemia (FACT-An)), FACT-An скала за уморяемост, както и Онкологична линейна аналогова скала (Cancer Linear Analogue Scale (CLAS)). Други две, по-малки, рандомизирани, плацебо контролирани изпитвания, не показват значително подобрене в качеството на жизнените параметри по скала EORTC-QLQ-C30 или съответно CLAS скала.

Еритропоетин е растежен фактор, който преди всичко стимулира образуването на еритроцити. Еритропоетинови рецептори могат да бъдат експресирани на повърхността на различни видове ракови клетки.

Преживяемостта и прогресията на тумора са изпитвани при пет големи контролирани проучвания, обхващащи общо 2 833 пациенти, от които четири са двойно-слепи плацебо контролирани и едно – отворено проучване. В проучванията са включени или пациенти, лекувани с химиотерапия (две проучвания), или са използвани популации пациенти, при които не са показани стимулиращи еритропоезата средства: анемия при пациенти с ракови заболявания, които не са на лечение с химиотерапия и пациенти с карцином на главата и шията, подложени на лъчелечение. Таргетното ниво на хемоглобина при две от проучванията е $> 13 \text{ g/dl}$; при останалите три проучвания - $12\text{-}14 \text{ g/dl}$. При отвореното проучване не е установена разлика по отношение на общата преживяемост между пациентите, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин и контролите. При четирите плацебо контролирани проучвания коефициентът на риск за общата преживяемост е в диапазона между 1,25 и 2,47 в полза на контролите. Тези проучвания показват стабилна, необяснима, статистически значима свръхсмъртност при пациенти с анемия, свързана с различни често срещани ракови заболявания, които получават рекомбинантен човешки еритропоетин в сравнение с контролите. Резултатът за обща преживяемост при проучванията не може да бъде обяснен задоволително с разликите в честотата на тромбоза и свързаните усложнения между пациентите, получавали рекомбинантен човешки еритропоетин, и тези от контролната група.

Направен е и систематичен обзор, обхващащ над 9 000 пациенти с ракови заболявания от общо 57 клинични проучвания. В резултат на мета-анализа на данните за обща преживяемост точката на коефициент на риск е оценена на 1,08 в полза на контролите (95% ДИ: 0,99, 1,18; 42 проучвания и 8 167 пациенти). Наблюдаван е повишен относителен риск от тромбоемболични събития (RR 1,67, 95% ДИ: 1,35, 2,06, 35 проучвания и 6 769 пациенти) при пациенти, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин. Съществува повишен риск за тромбоемболични

събития при пациенти с ракови заболявания, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин и не може да бъде изключен негативен ефект върху общата преживяемост. Не е ясно до каква степен тези резултати могат да се отнасят за прилагането на рекомбинантен човешки еритропоетин при пациенти с неоплазми, които са на лечение с химиотерапия, с цел постигане на таргетно ниво на хемоглобина под 13 g/dl, тъй като обзорните данни включват малко на брой пациенти с такива характеристики.

Направени са също и анализи на данните на ниво пациент при повече от 13 900 раково болни пациенти (химио-, радио-, химио-радио- терапия или без лечение), участващи в 53 контролирани клинични проучвания, включващи различни епоетини. Мета-анализа на данните за обща преживяемост извежда приближено съотношение за опасност от 1.06 в полза на контролите (95% CI: 1.00, 1.12; 53 проучвания и 13 933 пациенти) а при пациенти с рак, получаващи химиотерапия общото отношение на опасност от преживяемост беше 1.04 (95% CI: 0.97, 1.11; 38 проучвания и 10 441 пациенти). Мета-анализите показват също така идентично чувствително увеличен относителен риск от тромбоемболични прояви при пациенти с рак, получаващи рекомбинантен човешки еритропоетин (вж. точка 4.4).

В рандомизирано двойно-сляпо плацебо контролирано проучване на 4 038 пациенти с ХБН, които не са на диализа и имат диабет тип 2 и ниво на хемоглобина ≤ 11 g/dL, пациентите са получили или лечение с дарбепоедин алфа за достигане на таргетно ниво на хемоглобина 13 g/dL или плацебо (вж. точка 4.4). Проучването не е постигнало основната цел да демонстрира намаляване на риска от смъртност независимо от причината, сърдечно-съдова заболеваемост или терминална бъбречна недостатъчност. Анализ на отделните компоненти на съставните крайни точки показва следните HR (95% CI): смърт 1,05 (0,92, 1,21), инсулт 1,92 (1,38, 2,68), конгестивна сърдечна недостатъчност (CHF) 0,89 (0,74, 1,08), миокарден инфаркт (MI) 0,96 (0,75, 1,23), хоспитализация поради миокардна исхемия 0,84 (0,55, 1,27), терминална бъбречна недостатъчност 1,02 (0,87, 1,18).

Извършени са сборни *post hoc* анализи на клинични проучвания с ESAs при пациенти с ХБН (които са на диализа, не са на диализа, имат или нямат диабет). Наблюдавана е тенденция към повишен риск от обща смъртност, сърдечносъдови и мозъчносъдови събития, свързани с повисоки кумулативни дози ESA, независимо от наличието или отсъствието на диабет или диализа (вж. точки 4.2 и 4.4).

5.2 Фармакокинетични свойства

Интравенозен път на приложение

Измерването на еритропоетин след многократно интравенозно приложение показва, че полуживотът на протеина в здрави доброволци е приблизително 4 часа и донякъде по-продължителен полуживот при пациенти с бъбречна недостатъчност – около 5 часа. При деца е докладван полуживот от приблизително 6 часа .

Подкожен път на приложение

Нивата на серумен еритропоетин, инжектиран подкожно, са значително по-ниски от нивата, получени при интравенозно инжектиране. Нивата се повишават бавно и достигат пик между 12 и 18 часа, след прилагането. Стойността на пика е винаги под тази на пика, получен при интравенозно инжектиране (приблизително 1/20 от стойността).

Не се наблюдава акумулиране: нивата остават постоянни, независимо дали са определени 24 часа след първата инжекция или 24 часа след последната инжекция.

Полуживотът на еритропоетин след подкожно инжектиране е трудно да се определи и е оценен около 24 часа. Бионаличността на подкожно инжектирания еритропоетин е много по-ниска от

тази при интравенозно инжектирания лекарствен продукт и е приблизително 20%.

5.3 Предклинични данни за безопасност

По време на някои предклинични токсикологични проучвания при кучета и плъхове, но не при маймуни, лечението с еритропоетин бе свързано с субклинична фиброза на костния мозък (фиброзата на костния мозък е познато усложнение на хроничната бъбречна недостатъчност при хората и може да се свърже с вторична хиперфункция на паратироидната жлеза или неизвестни фактори). Тези инциденти с костно-мозъчна фиброза не се увеличават при изследване на хемодиализни пациенти, които са лекувани с еритропоетин в продължение на 3 години, в сравнение с подобрена контролна група пациенти на диализа, които не са били лекувани с еритропоетин.

Проучвания при животни показват, че когато еритропоетин се прилага в 20 пъти по-висока доза от препоръчителната седмична доза за човек, това води до намаляване на ембрионалното тегло, забавена осификация и повишена смъртност при зародишите. Тези изменения се обясняват като вторични от намаленото телесно тегло на майчиния организъм.

При тестове за мутагенност в бактериални и еукариотни (от бозайник) клетъчни култури и *in vivo* микроядрен тест с мишки, еритропоетин не показва никакви изменения. Продължителни изследвания за канцерогенност не са провеждани. Съобщенията в литературата за това дали еритропоетин играе важна ключова роля като фактор при пролиферацията на тумори са противоречиви. Тези доклади са на базата на *in vitro* находки, получени за човешки туморни проби, но са с неопределена важност за клиничната ситуация.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Динатриев фосфат дихидрат
Натриев дихидроген фосфат дихидрат
Натриев хлорид
Калциев хлорид дихидрат
Полисорбат 20
Глицин
Левцин
Изолевцин
Треонин
Глутаминова киселина
Фенилаланин
Вода за инжекции
Натриев хидроксид (за коригиране на рН)
Хлороводородна киселина (за коригиране на рН)

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

30 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

За целите на амбулаторната употреба пациентът може да извади продукта от хладилника и да го съхранява на стайна температура (не по-висока от 25°C) еднократно за период от най-много 3 дни.

6.5 Данни за опаковката

0,3 ml разтвор в предварително напълнена спринцовка от стъкло тип I, с фиксирана инжекционна игла от стомана и бутало с PTFE покритие, със или без предпазител за иглата.

Всяка опаковка съдържа 1 или 6 предварително напълнени спринцовки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Инструкции за работа със Retacrit:

1. След изваждането на една от спринцовките от блистер-опаковката, проверете дали лекарственият разтвор е бистър, прозрачен и практически без никакви видими частички.
2. Предпазителят се отстранява от инжекционната игла и въздухът се изгонва от спринцовката и иглата като спринцовката трябва да се държи във вертикално положение и буталото внимателно да се натиска нагоре.
3. Спринцовката вече може да бъде използвана.

Retacrit не трябва да се използва ако:

- запечатването на блистера е счупено или опаковка е повредена по какъвто и да е начин
- течността е оцветена или ако можете да видите плуващи частички в нея
- някаква течност е изтекла от предварително напълнената спринцовка или видимо се наблюдава конденз в запечатания блистер
- опаковката е била замразена по случайност

Този лекарствен продукт е предназначен единствено за еднократна употреба.

Да не се разклаща.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Hospira UK Limited
Horizon
Honey Lane
Hurley
Maidenhead
SL6 6RJ
Великобритания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/431/001 предварително напълнена спринцовка

EU/1/07/431/002 предварително напълнена спринцовка

EU/1/07/431/026 предварително напълнена спринцовка с предпазител за иглата

EU/1/07/431/027 предварително напълнена спринцовка с предпазител за иглата

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

Дата на първо разрешаване: 18 декември 2007 г.

Дата на последно подновяване: 15 ноември 2012 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Retacrit 2 000 IU/0,6 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 предварително напълнена спринцовка с 0,6 ml инжекционен разтвор съдържа 2 000 международни единици (IU) епоетин зета* (epoetin zeta*) (рекомбинантен човешки еритропоетин). Разтворът съдържа 3 333 IU епоетин зета на ml.

* Произведен чрез рекомбинантна ДНК технология в клетъчна линия от яйчник на китайски хамстер (СНО).

Помощно вещество с известно действие:

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 0,30 мг фенилаланин.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка.
Бистър, безцветен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

- Лечение на симптоматична анемия, свързана с хронична бъбречна недостатъчност (ХБН) при възрастни и педиатрични пациенти:
 - Лечение на анемия, свързана с хронична бъбречна недостатъчност при педиатрични и възрастни пациенти на хемодиализа и възрастни пациенти на перитонеална диализа (вж. точка 4.4).
 - Лечение на тежка анемия от бъбречен произход, придружавана от клинични симптоми при възрастни пациенти с бъбречна недостатъчност, които още не са подложени на диализа (вж. точка 4.4).
- Лечение на анемия и редуциране на необходимостта от трансфузия при възрастни пациенти, подложени на химиотерапия за солидни тумори, злокачествен лимфом или мултиплен миелом и с риск от трансфузия, преценени въз основа на общия статус на пациента (напр. сърдечно-съдов статус, анемия, датираща преди началото на хемотерапията).
- Retacrit може да се използва за увеличаване на добива автоложна кръв от пациентите, включени в програма за предоперативно кръводаряване. Употребата му при това показание трябва да бъде съобразена със съобщенията за повишен риск от тромбоемболични явления. Лечението трябва да се прилага само при пациенти с умерена анемия (без железен дефицит), при условие, че планираната голяма хирургическа интервенция изисква трансфузия на голям обем кръв (4 или повече единици кръв за жени и/или 5 или повече единици за мъже), а кръво-консервиращи процедури не са възможни или са недостатъчни.
- Retacrit може да се използва за намаляване на експозицията при преливане на алогенна кръв на възрастни пациенти без железен дефицит, преди голяма елективна ортопедична операция, при които има голям риск от хемотрансфузионни усложнения. Употребата трябва да бъде ограничена предимно при пациенти с умерена анемия (Hb 10-13 g/dl), които не са

били поставени на предходно даряване по автоложна програма, и очаквана умерена кръвозагуба (900 до 1 800 ml).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Retacrit трябва да се започне под наблюдението на лекари с опит в лечението на пациенти с по-горните показания.

Дозировка

Лечение на симптоматична анемия при възрастни и педиатрични пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Retacrit трябва да се прилага подкожно или интравенозно.

Целевата концентрация на хемоглобина е между 10 и 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l) с изключение на педиатрични пациенти, при които концентрацията трябва да бъде между 9,5 и 11 g/dl (5,9-6,8 mmol/l). Не трябва да се превишава горната граница на таргетната хемоглобинова концентрация.

Симптомите и последствията на анемията могат да варират в зависимост от възрастта, пола и цялостното влияние на заболяването върху продължителността и качеството на живот; необходима е лекарска оценка на клиничния ход и състоянието на всеки отделен пациент. Retacrit трябва да се прилага подкожно или интравенозно с цел повишаване на хемоглобина до не повече от 12 g/dl (7,5 mmol/l). Поради интраиндивидуална вариабилност е възможно понякога да се наблюдават отделни стойности на хемоглобина за даден пациент над или под желаното ниво. Вариабилността на хемоглобина трябва да се овладява чрез контролиране на дозата, като таргетния диапазон за стойностите на хемоглобина е 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Трябва да се избягва поддържане на нива на хемоглобина над 12 g/dl; указания за съответно адаптиране на дозата, когато нивата на хемоглобина надхвърлят 12 g/dl (7,5 mmol/l), са дадени по-долу. Трябва да се избягва повишение на хемоглобина с над 2 g/dl (1,25 mmol/l) за период от четири седмици. Ако това се случи, трябва да се извърши съответно адаптиране на дозата според указанията.

Пациентите трябва да се наблюдават внимателно, за да е сигурно, че се използва най-ниската одобрена ефективна доза на Retacrit за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията, като същевременно се поддържа концентрация на хемоглобина по-ниска или равна на 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Необходимо е внимание при повишаване на дозата на Retacrit при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност. При пациенти, при които хемоглобинът се повлиява слабо от Retacrit, трябва да се помисли за алтернативни обяснения на слабия отговор (вж. точки 4.4 и 5.1).

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност и клинично установен исхемична болест на сърцето или конгестивна сърдечна недостатъчност, поддържаната хемоглобинова концентрация не трябва да превишава горната граница на целевата хемоглобинова концентрация.

Възрастни пациенти на хемодиализа

Retacrit трябва да се прилага подкожно или интравенозно.

Лечението се разделя на два етапа:

1. Коригираща фаза: 50 IU/kg 3 пъти седмично. Когато е необходимо коригиране на дозата, това трябва да се извърши постепенно за поне четири седмици. Всеки път увеличаването или намаляването на дозата трябва да бъде с 25 IU/kg 3 пъти седмично.
2. Поддържаща фаза: Адаптирането на дозата, с цел да се поддържат стойности на хемоглобина (Hb) на желаното ниво от 10 до 12 g/dl (6,2 - 7,5 mmol/l). Общата препоръчителна седмична доза, е между 75 и 300 IU/kg.

От получените клинични данни може да се заключи, че при пациенти с много ниско първоначално ниво на хемоглобин ($< 6 \text{ g/dl}$ or $< 3,75 \text{ mmol/l}$), може да са необходими по-високи поддържащи дози, отколкото при пациенти, при които първоначално анемията е била не толкова тежка ($\text{Hb} > 8 \text{ g/dl}$ или $> 5 \text{ mmol/l}$).

Педиатрични пациенти на хемодиализа

Лечението се разделя на два етапа:

1. Коригираща фаза: 50 IU/kg, 3 пъти седмично, интравенозен път на приложение. Когато е необходима корекция на дозата, това трябва да се извърши постепенно, с увеличаване на дозата с 25 IU/kg, 3 пъти седмично, на интервали от поне 4 седмици, докато се постигне желаният резултат.
2. Поддържаща фаза: Адаптиране на дозата, с цел да се поддържат стойности на хемоглобина (Hb) в кръвта, на желаното ниво от 9,5 до 11 g/dl (5,9-6,8 mmol/l).

Обикновено деца и юноши с тегло под 30 kg се нуждаят от по-висока поддържаща доза, отколкото възрастни и деца с тегло над 30 kg.. Следните поддържащи дози са наблюдавани при клинични изпитвания след 6 месечно лечение:

	Доза (IU/kg, прилагана 3 пъти седмично)	
Тегло (kg)	Медиана	Обикновена поддържаща доза
< 10	100	75-150
10-30	75	60-150
> 30	33	30-100

От наличните клинични данни може да се заключи, че пациенти с много ниско първоначално ниво на хемоглобин ($< 6,8 \text{ g/dl}$ or $< 4,25 \text{ mmol/l}$), може да се нуждаят от по-високи поддържащи дози, отколкото пациенти с по-висока първоначална стойност на хемоглобина ($> 6,8 \text{ g/dl}$ или $> 4,25 \text{ mmol/l}$).

Възрастни пациенти на перитониална диализа

Retacrit трябва да се прилага подкожно или интравенозно.

Лечението се разделя на два етапа:

1. Коригираща фаза: Начална доза от 50 IU/kg 2 пъти седмично.
2. Поддържаща фаза: Адаптиране на дозата, с цел да се поддържат стойности на хемоглобина (Hb) в кръвта, на желаното ниво от 10 до 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l); поддържаща доза между 25 и 50 IU/kg, 2 пъти седмично, в две еднакви инжекции.

Възрастни пациенти с бъбречна недостатъчност, които още не са подложени на диализа

Retacrit трябва да се прилага подкожно или интравенозно.

Лечението се разделя на два етапа:

1. Коригираща фаза: Начална доза от 50 IU/kg 3 пъти седмично, последван от увеличаване на дозата с 25 IU/kg (3 пъти седмично), докато се постигне желаният резултат (увеличаването на дозата трябва да се извърши за поне 4 седмици).
2. Поддържаща фаза: По време на поддържащата фаза, Retacrit може да се прилага 3 пъти седмично, както и, в случай на подкожно приложение, веднъж седмично или веднъж на всеки 2 седмици. Необходимо е подходящо адаптиране на дозата и дозовите интервали, с цел да се поддържат стойности на хемоглобина (Hb) в кръвта на желаното ниво от 10 и 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l). Удължените дозови интервали може да изискват повишаване на дозата.

Максималната доза не трябва да превишава 150 IU/kg 3 пъти седмично, 240 IU/kg (до максимум 20 000 IU) веднъж седмично или 480 IU/kg (до максимум 40 000 IU) веднъж на всеки две седмици.

Лечение на пациенти с анемия, индуцирана от химиотерапия

Retacrit трябва да се прилага подкожно при пациенти с анемия (т.е. концентрация на хемоглобин ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)). Симптомите и последствията на анемията могат да варират в зависимост от възрастта, пола и цялостното влияние на заболяването върху продължителността и качеството на живот; необходима е лекарска оценка на клиничния ход и състоянието на всеки отделен пациент.

Поради интраиндивидуална вариабилност е възможно понякога да се наблюдават отделни стойности на хемоглобина за даден пациент над и под желаното ниво. Вариабилността на хемоглобина трябва да се овладява чрез контролиране на дозата, като таргетния диапазон за стойностите на хемоглобина е 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l). Трябва да се избягва поддържане на нива на хемоглобина над 12 g/dl (7,5 mmol/l); указания за съответно адаптиране на дозата, когато нивата на хемоглобина надхвърлят 12 g/dl (7,5 mmol/l), са дадени по-долу.

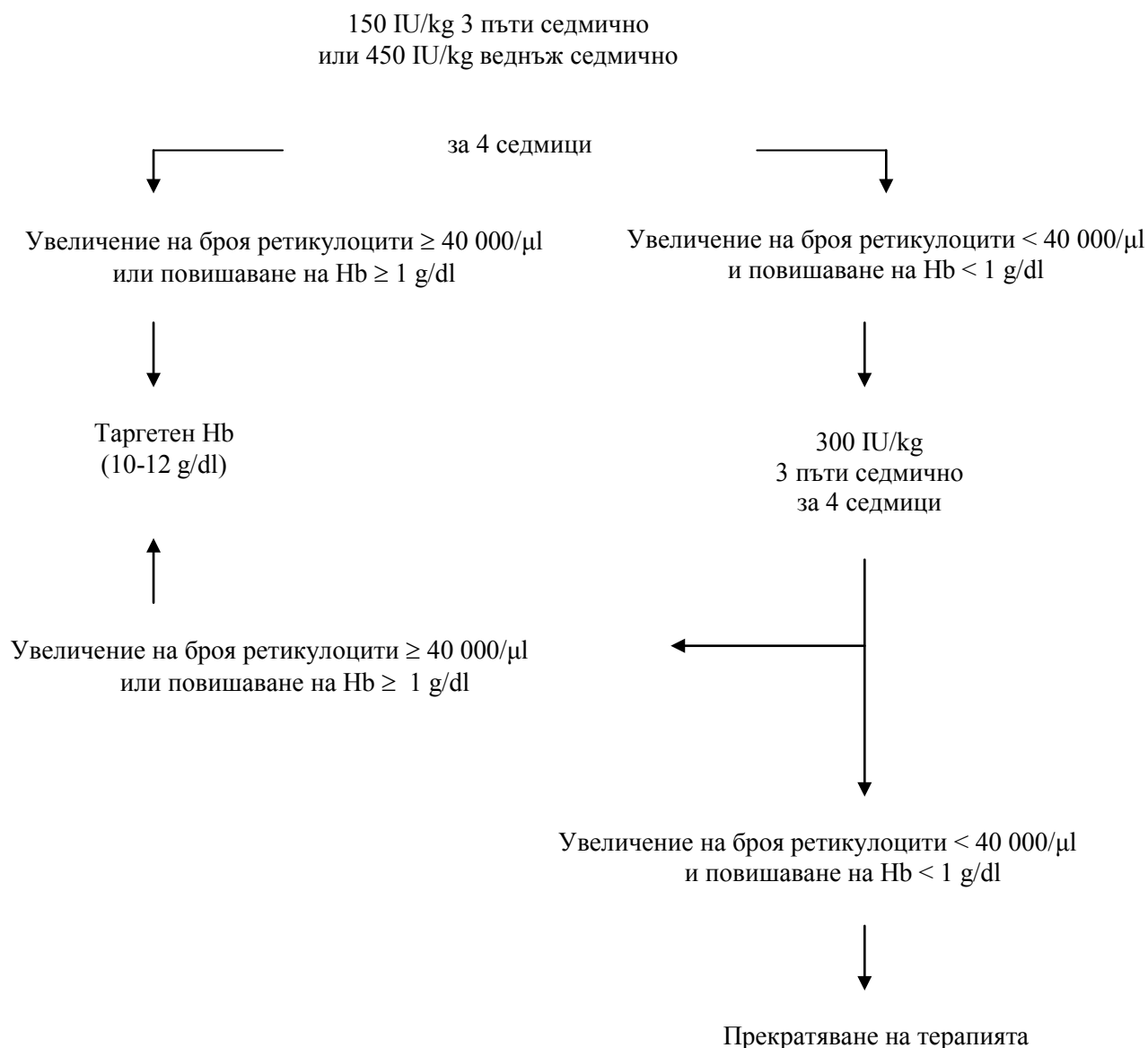
Пациентите трябва да се наблюдават внимателно, за да е сигурно, че се използва най-ниската одобрена доза на Retacrit за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията.

Retacrit лечението трябва да продължи до месец след края на химиотерапията.

Първоначалната доза е 150 IU/kg, прилагана подкожно, 3 пъти седмично. Като алтернативен вариант, Retacrit може да бъде инжектирано с първоначална доза 450 IU/kg, подкожно, веднъж седмично.

Ако хемоглобинът се увеличи с най-малко 1 g/dl (0,62 mmol/l) или броят ретикулоцитите е повишен $\geq 40\ 000$ клетки/ μ l над основната стойност след 4 седмици от започване на лечението, дозата трябва да се задържи на 150 IU/kg, 3 пъти седмично или 450 IU/kg, веднъж седмично. Ако стойността на хемоглобина се увеличи с < 1 g/dl ($< 0,62$ mmol/l) и броят на ретикулоцитите нарасне с $< 40\ 000$ клетки/ μ l над основната стойност, дозата трябва да се увеличи на 300 IU/kg, 3 пъти седмично. Ако след 4 допълнителни седмици на лечение при доза 300 IU/kg, 3 пъти седмично, хемоглобинът се увеличи с ≥ 1 g/dl (0,62 mmol/l) или броят на ретикулоцитите е нараснал до $\geq 40\ 000$ клетки/ μ l, дозата трябва да се задържи на 300 IU/kg, 3 пъти седмично. Обаче, ако все пак хемоглобинът нарасне с < 1 g/dl ($< 0,62$ mmol/l) и броят на ретикулоцитите нарасне до $< 40\ 000$ клетки/ μ l, над основната стойност, отговорът към лекарството е незадоволителен и лечението трябва да се прекрати.

Препоръчаната схема на прилагане е представена на следната диаграма:



Когато целта на лечението за отделен пациент е постигната, дозата следва да се намали с 25 до 50% с цел подържане на хемоглобина на това ниво. Следва да се обмисли подходящо титриране на дозата.

Адаптиране на дозата

При степен на нарастване на хемоглобина за едномесечно лечение $> 2 \text{ g/dl}$ ($> 1,25 \text{ mmol/l}$), дозата на Retacrit трябва да се намали с около 25-50%. Ако нивото на хемоглобин превишава 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), прекратете лечението, докато то се понижи до 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$) или по-ниско и след това подновете лечението със Retacrit с доза 25% по-ниска от предхождащата доза.

Лечение на хирургични пациенти включени в програмата за автоложно кръвопреливане

Retacrit трябва да се прилага интравенозно.

По време на кръводаряване Retacrit трябва да се инжектира след завършване на процедурата по кръводаряване.

Пациенти с лека степен на анемия (хематокрит: 33-39%), нуждаещи се от предварително депониране на ≥ 4 единици кръв, трябва да бъдат лекувани със Retacrit в доза 600 IU/kg (kg телесна маса), 2 пъти седмично, в продължение на 3 седмици преди операцията.

Всички пациенти, лекувани със Retacrit, трябва да получават адекватна добавка желязо (напр. дневна доза от 200 mg елементарно желязо, приемана перорално), докато трае курса на лечение. Добавянето на желязо трябва да започне колкото е възможно по-рано, дори и няколко седмици преди да започне предварителното депониране на автоложна кръв (автоложна хемотрансфузия), с цел да се постигне голям запас от желязо преди да започне лечението със Retacrit.

Лечение на възрастни пациенти, планирани за голяма елективна ортопедична операция:

Retacrit трябва да се прилага подкожно.

Доза от 600 IU/kg телесно тегло трябва да се прилага веднъж седмично за три седмици (дни 21-ви, 14-ти и 7-ми) преди операцията и в деня на операцията (ден 0). Когато се налага периода преди операцията да се съкрати на по-малко от три седмици трябва да се приложи доза от 300 IU/kg телесно тегло дневно в 10 последователни дни преди операцията, в деня на операцията и 4 дни непосредствено след нея. Ако при провеждане на хематологични изследвания в предоперативния период хемоглобинът достигне ниво от 15 g/dl или повече, приложението на Retacrit трябва да се прекрати и да не се прилагат следващи дози .

Железеният дефицит трябва да бъде лекуван преди започване на лечението с Retacrit. В допълнение, по време на курса на лечение с Retacrit, всички пациенти трябва да получават допълнително адекватно количество желязо (напр. 200 mg елементарно желязо перорално дневно). Ако е възможно, приемът на желязо трябва да започне преди началото на лечението с Retacrit, за да се постигне задоволителен железен запас.

Начин на приложение

Интравенозно инжектиране

Дозата трябва да се въвежда за не по-малко от 1-5 минути, в зависимост от общата доза. При пациенти на хемодиализа болус инжекция може да се въведе по време на диализната процедура, чрез подходящ венозен вход на диализната линия. Като алтернативен вариант, инжекцията може да се приложи в края на диализата посредством фистулната игла, последвано от 10 ml разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%), за да се промие тръбичката и да се осигури пълното въвеждане на лекарство в кръвообращението.

По-бавно инжектиране е за предпочитане при пациенти, при които се наблюдават нежелани реакции със грипоподобни симптоми.

Retacrit не трябва да се въвежда чрез интравенозна инфузия или да се смесва с други лекарствени продукти (вж. точка 6.2).

Подкожно инжектиране

Максималният обем от 1 ml за едно място на инжектиране, обикновено не трябва да се превишава. В случай на по-големи обеми, трябва да се избера повече от едно място на инжектиране.

Инжекциите се поставят в крайниците или в предната коремна стена.

За указания относно работата с лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Пациенти, с придобита (чиста) аплазия на еритроцитите (ПАЕ/PRCA) в следствие на лечение с някакъв еритропоетин, не трябва да приемат Retacrit или какъвто и да е друг еритропоетин (вж. точка 4.4).
- Неконтролирана хипотония
- При показание „увеличаване добива от автоложна кръв“: миокарден инфаркт или инсулт, получени в месеца преди лечението, нестабилна ангина пекторис, повишен риск от дълбока венозна тромбоза, като анамнеза за предишно венозно тромбоемболично заболяване.
- При показание за голяма елективна ортопедична операция: тежка коронарна, периферна артериална, каротидна или церебрална васкуларна болест, включително пациенти със скорошен миокарден инфаркт или церебрален васкуларен инцидент.
- Пациенти, които по каквато и да е причина не могат да получат адекватна антитромботична профилактика.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Обща информация

Както при всички пациенти получаващи еритропоетин, кръвното налягане може да се повиши по време на лечението със Retacrit. Кръвното налягане трябва да се следи отблизо и да се контролира адекватно при всички пациенти, които преди това не са лекувани с епоетин, както и при пациенти с предишно епоетиново лечение преди, в началото и по време на лечението със Retacrit. Може да се наложи да се добави лечение или да се увеличат лекарствата за високо кръвно. Ако кръвното налягане не може да се контролира, лечението със Retacrit трябва да се преустанови.

Retacrit трябва да се прилага с повишено внимание при наличие на епилепсия и хронична чернодробна недостатъчност.

При лечение с еритропоетин е възможно да се наблюдава умерено дозозависимо повишаване (в нормални граници) на броя на тромбоцитите. Това отзвучава в хода на продължителното лечение. Препоръчва се, броят на тромбоцитите да се следи редовно през първите 8 седмици от лечението.

Всички останали случаи на анемия (дефицит на желязо, хемолиза, загуба на кръв, дефицит на витамин В₁₂ или фолиева киселина) трябва да бъдат взети под внимание и лекувани преди началото и по време на лечението със Retacrit. В повечето случаи количеството на серумния феритин (*желязо-съдържащ ензим*), се понижава едновременно с повишаването на хематокрита. С цел да се осигури оптимален отговор на действието на еритропоетин е необходимо да се осигури адекватен запас от желязо:

- Препоръчва се перорално приемане на добавки желязо, напр. 200-300 mg дневно (100-200 mg дневно за педиатрични пациенти), за пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, при които серумното ниво на феритин е под 100 ng/ml
- Перорален железен заместител 200-300 mg на ден се препоръчва за всички онкологични пациенти, при които насищането с трансферитин е под 20%

Всички тези допълнителни фактори на анемия също трябва внимателно да бъдат обмислени, когато се решава дали да се увеличи дозата от еритропоетин при онкологични пациенти.

Парадоксалното намаляване на хемоглобина и развиването на тежка анемия, свързана с ниски нива на ретикулоцитите, изискват прекъсване на лечението с епоетин и извършване на изследване за анти-еритропоетинови антитела. Докладвани са случаи на пациенти с хепатит С, лекувани с интерферон и рибавирин, при които едновременно са използвани епоетини. Епоетините не са утвърдени при лечението на анемия, свързана с хепатит С.

За да се подобри възможността за проследяване на средствата, стимулиращи еритропоезата (ESA), името на предписаното средство трябва да бъде ясно записано в досието на пациента.

Трябва винаги да се прилагат добрите практики за кръвни манипулации преди, по време на и малко след операцията.

Пациенти, планирани за големи елективни ортопедични оперативни интервенции

При пациенти, планирани за големи елективни ортопедични оперативни интервенции, причината за анемията трябва се установи и лекува по възможност преди началото на лечението с Retacrit.

Тромботичните събития могат да представляват риск за тази популация и тази възможност трябва да се прецени внимателно срещу очакваната полза от лечението.

Пациентите трябва да получат адекватна анти тромботична профилактика, тъй като могат да се появят тромботични и съдови събития при хирургични пациенти, особено при тези с подлежащо сърдечно-съдово заболяване. В допълнение трябва да се вземат специални предпазни мерки при пациенти с предразположение за развитие на тромбоза на дълбоките вени (DVT). Освен това, при пациенти с изходен хемоглобин > 13 g/dl, не може да се изключи възможността лечението с Retacrit да е свързано с повишен риск от постоперативни тромботични/съдови събития. По тази причина той не трябва да се използва при пациенти с изходен хемоглобин > 13 g/dl.

Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Концентрация на хемоглобина

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, поддържаната концентрация на хемоглобина не трябва да надвишава горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, препоръчана в точка 4.2. При клинични проучвания е наблюдаван повишен риск от смърт, сериозни сърдечно-съдови събития или мозъчно-съдови събития, включително инсулт, при прилагане на ESA за постигане на ниво на хемоглобина над 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Контролирани клинични проучвания не са показали значима полза от прилагането на епоетини, когато концентрацията на хемоглобина е повишена над нивата, необходими за постигане на контрол върху симптомите на анемията и с цел избягване на трансфузия на кръв.

Нивото на хемоглобин трябва да се измерва редовно, докато се постигнат стабилни стойности и периодично след това да се следи. Стойността на повишаване на хемоглобина трябва да бъде приблизително 1 g/dl (0,62 mmol/l) на месец и не трябва да превишава 2 g/dl (1,25 mmol/l) на месец, за да се минимизира рискът от развитие или влошаване на хипертония

Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, лекувани със Retacrit, приложен подкожно, трябва да бъдат наблюдавани редовно за загуба на ефикасност, определена като липсващ или намален отговор на лечението със Retacrit при пациенти, които преди са се повлиявали от такава терапия.

Възможно е някои пациенти, с по-удължени интервали на дозиране (по-рядко от веднъж седмично) на епоетин, да не могат да поддържат адекватни нива на хемоглобин (виж точка 5.1) и може да се нуждаят от увеличаване на дозата на епоетин. Нивата на хемоглобина трябва да се проследяват редовно.

Необходимо е внимание при повишаване на дозата на Retacrit при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, тъй като е възможно високите кумулативни дози епоетин да са свързани с повишен риск от смъртност, сериозни сърдечносъдови и мозъчносъдови събития. При пациенти със слабо повлияване на хемоглобина от епоетин, трябва да се помисли за алтернативни обяснения на слабия отговор (вж. точки 4.2 и 5.1).

Ако лечението с еритропоетин не предизвика желаната ответна реакция, това предполага бързо да се потърсят причините за това. Като такива могат да се разгледат: дефицит на желязо, фолиева киселина или витамин В₁₂, интоксикация с алуминий, инфекции по време на лечението, възпалителни или травматични епизоди, загуба на кръв, хемолиза, както и фиброза на костния мозък от всякакъв е вид.

Много рядко са докладвани случаи на ПАЕ, медирана от антитела при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, при които еритропоетин е въвеждан чрез подкожно инжектиране. При пациенти, при които се развива внезапна липса на ефикасност, характеризирани с понижаване на хемоглобина (1-2 g/dl на месец) и повишена нужда от кръвопреливане, броят на ретикулоцитите трябва да бъде определен и типичните причини за липсата на ответна реакция (напр. дефицит на желязо, фолиева киселина или витамин В₁₂, алуминиева интоксикация, инфекция или възпаление, загуба на кръв и/или хемолиза) да бъдат изследвани. Ако никой от посочените случаи не се установи, трябва да бъде обмислено изследване на костният мозък за диагноза ПАЕ.

Ако диагнозата е развитие на ПАЕ, лечението със Retacrit трябва незабавно да бъде прекратено и да се направят тестове за еритропоетинови антитела. Пациентите не трябва да сменят лекарствения продукт с друг, тъй като антиеритропоетиновите антитела кръстосано реагират с други еритропоетини. Други случаи на ПАЕ трябва да се отхвърлят и да се приложи подходящо лечение.

Препоръчва се редовно следене на броя на ретикулоцитите, за да се открие и предотврати възможна поява на неефикасност на лекарството при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност.

Хиперкалемия (високо ниво на К⁺ в кръвната плазма) бе наблюдавана при единични случаи. При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, лечение на анемия може да доведе до увеличаване на апетита и приемането на повече калий и протеини. Предписанието за диализа може да бъде адаптирано периодично, за да се поддържа нивото на урея, креатинин и калий в желаните граници. При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност серумните електролити трябва да бъдат наблюдавани. Ако се установят високи (или покачващи се) нива на серумния калий, трябва да се обмисли евентуално спиране на лечението с еритропоетин, докато се овладее хиперкалемията.

Често изискване по време на курса на лечение с еритропоетин е увеличаването на дозата на хепарин по време на хемодиализа, като резултат от повишаване на хематокрита. Възможно е запушване на диализната система, ако хепаринизацията не е оптимална.

На база на получената информация до днешна дата, лечението на анемия с еритропоетин при възрастни пациенти с бъбречна недостатъчност, които не са още на диализа, не води до ускоряване на прогресия на бъбречната недостатъчност.

Възрастни онкологични пациенти със симптоматична анемия, провеждащи химиотерапия

При пациенти с рак, подложени на хемотерапия, трябва да се вземе по внимание 2-3 седмично забавяне между инжектирането на еритропоетин и появата на индуцирани от еритропоетина еритроцити, когато се преценява дали Retacrit терапията е подходяща (пациент с риск от належащо кръвопреливане).

Нивата на хемоглобин трябва да бъдат отчитани непрекъснато, докато се постигне стабилна стойност и да се измерват периодично след това. Ако стойността на увеличение на хемоглобина превиши 2 g/dl (1,25 mmol/l) на месец или хемоглобиновото ниво надвиши 12 g/dl (7,5 mmol/l), коригирането на дозата отбелязано в т. 4.2 трябва да се извърши без изменения, за да се минимизира риска от тромботични събития (вж. точка 4.2).

Тъй като се наблюдава повишаване на честотата на тромботични съдови инциденти (ТСИ) при пациенти с рак, получаващи еритропоетини, (вж. точка 4.8), този риск внимателно трябва да се обмисли и претегли спрямо възможните положителни резултати от лечението (със Retacrit), особено при онкологични пациенти, при които рискът от тромботични съдови инциденти е особено висок, като пациенти с високо наднормено тегло и пациенти с предишна анамнеза за ТСИ (напр. дълбоко венозна тромбоза или пулмонален емболизъм).

Възрастни хирургични пациенти в програма за автоложно кръвопреливане

Всички специални предупреждения и предпазни мерки, свързани с програмата за автоложна трансфузия, особено рутинната смяна на обема на лекарствения продукт, трябва стриктно да се съблюдават.

Потенциално развитие на туморни образувания

Епоетините са растежни фактори, които основно стимулират образуването на еритроцити. Рецептори за еритропоетин могат да бъдат експресирани на повърхността на различни видове ракови клетки. Както при всички растежни фактори, трябва да се вземе под внимание възможността епоетините да стимулират развитието на някакъв тип злокачествени образувания. При няколко контролирани проучвания лечението с епоетини не показва подобрене в общата преживяемост или намаляване на риска от прогресия на тумора при пациенти с анемия, свързана с рак.

Няколко контролирани клинични изпитвания, при които епоетини са прилагани на пациенти с различни често срещани тумори, включително сквамозен карцином на главата и шията, рак на белия дроб и рак на гърдата, показват необяснимо висока смъртност.

При контролирани клинични проучвания прилагането на епоетин алфа и други стимулиращи еритропоезата средства (ESAs) са довели до:

- съкратено време за прогресия на тумора при пациенти с авансирал карцином на главата и шията, подложени на лъчелечение, при прилагане с цел постигане на таргетно ниво на хемоглобин по-високо от 14 g/dl (8,7 mmol/l),
- скъсяване на общата преживяемост и повишаване на смъртността поради прогресия на заболяването към четвъртия месец при пациенти с метастатичен карцином на гърдата, подложени на химиотерапия, при прилагане с цел постигане на таргетно ниво на хемоглобин 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l),
- повишаване на риска от смърт, при прилагане с цел постигане на таргетно ниво на хемоглобин 12 g/dl (7,5 mmol/l), при пациенти с активна неоплазма, които не са подложени нито на химио-, нито на лъчетерапия. ESAs не са показани за употреба при тази популация пациенти.

Предвид изложеното по-горе в някои клинични случаи кръвопреливането трябва да бъде предпочитан метод на лечение за корекция на анемия при пациенти с раково заболяване. Решението за прилагане на рекомбинантни еритропоетини следва да се основава на оценка на съотношението полза-риск с участието на отделния пациент и като се вземе под внимание специфичният клиничен контекст. Факторите, които трябва да бъдат разгледани, включват вида на тумора и неговия стадий, степента на анемия, вероятната продължителност на живот, околната среда, в която се лекува пациентът и предпочитанията му (вж. точка 5.1)

Този лекарствен продукт съдържа фенилаланин, който може да е вреден за пациенти с фенилкетонурия.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Няма доказателства, че лечението с еритропоетин изменя метаболизма на други лекарствени продукти.

Обаче, тъй като циклоспорин се свързва с червените кръвни клетки, то има голяма потенциална вероятност от взаимодействие с други лекарствени продукти. Ако еритропоетин се прилага едновременно с циклоспорин, нивото на циклоспорин в кръвта трябва да се изследва и да се коригира дозата циклоспорин, с повишаване на хематокрита.

Няма данни, показващи взаимодействие между епоетин алфа и G-CSF или GM-CSF по отношение на хематологичната диференциация или пролиферация на проби от туморна биопсия *in vitro*.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

До момента няма адекватни и добре контролирани проучвания при бременни жени. Изследвания с животни показват репродуктивна токсичност. (вж. точка 5.3). Не е известно дали екзогенен епоетин зета се екскретира в кърмата при хора. Следователно, еритропоетин трябва да бъде използван по време на кърмене и бременност само ако потенциалната полза от лечението надвишава потенциалния риск за зародиша.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Retacrit няма или има незначително влияние върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Данните от клинични проучвания със Retacrit съблюдават профила за безопасност на други разрешени за употреба еритропоетини. Базирано на резултатите от клиничните изпитвания с други разрешени за употреба еритропоетини, при приблизително 8% от пациентите лекувани с еритропоетин се очаква да получат нежелани реакции. Нежелателни лекарствени реакции по време на лечението с еритропоетин са наблюдавани предимно при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност или злокачествени тумори. Тези нежелани реакции най-често са доза-зависимо повишено кръвно налягане и главоболие. Може да възникне хипертонична криза със симптоми, подобни на енцефалопатия. Особено внимание трябва да се обърне на появата на внезапно пронизващо наподобяващо мигрена главоболие като възможен предупредителен сигнал.

Наблюдаван е конгестия на дихателните пътища, която включва събития на конгестия на горните дихателни пътища, назална конгестия и назофарингит, при проучвания с удължен интервал на дозиране, при възрастни пациенти с бъбречна недостатъчност, които все още не са подложени на диализа.

Има съобщения за тромботични/съдови събития, като миокардна исхемия, миокарден инфаркт, мозъчно-съдови инциденти (мозъчен кръвоизлив и мозъчен инфаркт), преходни исхемични атаки, тромбоза на дълбоките вени, артериална тромбоза, белодробна емболия, аневризми, тромбоза на ретината, както и тромбозирание в изкуствен бъбрек при пациенти, получаващи продукти, съдържащи еритропоетин.

Антитяло-медирана еритроблаторения (PRCA) се съобщава след месеци до години лечение с епоетин алфа. При повечето от тези пациенти са наблюдавани антитела срещу еритропоетините (вж. точка 4.3 и 4.4).

Таблично представяне на нежеланите реакции

В тази част нежеланите лекарствени реакции са дефинирани както следва: много чести (>1/10); чести (>1/100 до <1/10); нечести (>1/1 000 до <1/100); редки (>1/10 000 до <1/1 000); много редки (<1/10 000), с неизвестна честота (честотата не може да бъде оценена от наличните данни).

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Честотата може да варира в зависимост от показанието.

СОК	Честота	НЛР
Нарушения на кръвта и лимфната система	много редки	тромбоцитоза (вж. точка 4.4)
	неизвестна честота	антитяло-медирана еритроблаторения (PRCA)
Нарушения на имунната система	редки	реакции на свръхчувствителност
	много редки	анафилактична реакция
Нарушения на нервната система	много чести	замаяност (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
		главоболие (пациенти с ракови заболявания)
	чести	инсулт
		замаяност (пациенти с ракови заболявания)
		главоболие (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
	нечести	мозъчен кръвоизлив
неизвестна честота	мозъчен инфаркт	
	хипертонична енцефалопатия	

		преходни исхемични атаки
Нарушения на очите	неизвестна честота	тромбоза на ретината
Сърдечни нарушения	неизвестна честота	миокарден инфаркт
		миокардна исхемия
Съдови нарушения	чести	тромбоза на дълбоките вени (пациенти с ракови заболявания)
		повишено кръвно налягане
	неизвестна честота	аневризми
		артериална тромбоза
		тромбоза на дълбоките вени (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
хипертонична криза		
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	чести	белодробна емболия (пациенти с ракови заболявания)
	нечести	конгестия на дихателните пътища
	неизвестна честота	белодробна емболия (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	чести	неспецифични кожни обриви
	много редки	ангиоедем
	Неизвестна честота	Пруритус
Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителната тъкан	много чести	болки в ставите (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
	чести	болки в ставите (пациенти с ракови заболявания)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	много чести	грипоподобни симптоми (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
		усещане за слабост (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
		уморяемост (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
	чести	грипоподобни симптоми (пациенти с ракови заболявания)
		чувство на слабост (пациенти с ракови заболявания)

		уморяемост (пациенти с ракови заболявания)
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	чести	тромбозиране в изкуствен бъбрек

Възрастни и педиатрични пациенти на хемодиализа, възрастни пациенти на перитонеална диализа и възрастни пациенти с бъбречна недостатъчност, които още не са подложени на диализа

Най-честата нежелана лекарствена реакция при лечение с епоетин алфа е доза-зависимо повишаване на кръвното налягане или влошаване на вече съществуваща хипертония. Това повишаване на кръвното налягане може да бъде лекувано с лекарствени продукти. Освен това се препоръчва проследяване на кръвното налягане, особено в началото на лечението. При отделни пациенти с нормално или ниско кръвно налягане са наблюдавани също и следните реакции: хипертонична криза със симптоми подобни на енцефалопатия (напр. главоболие и състояние на обърканост) и генерализирани тонично-клонични гърчове, изискващи незабавен преглед от лекар и интензивни медицински грижи. Особено внимание трябва да се обърне на внезапно пронизващо главоболие, наподобяващо мигрена, като възможен предупредителен сигнал.

Възможно е да възникнат шънтови тромбози, особено при пациенти с тенденция към хипотония или чиито артерио-венозни фистули показват усложнения (напр. стенози, аневризми и др.). Ранния преглед на шънта и профилактика на тромбозата чрез приложение на ацетилсалицилова киселина, например, се препоръчва при тези пациенти.

Възрастни онкологично болни пациенти със симптоматична анемия, на химиотерапия

Възможно е да възникне хипертония при пациенти, лекувани с епоетин алфа. Следователно нивото на хемоглобина и кръвното налягане трябва да бъдат внимателно проследявани.

Увеличаване на броя на тромбо-вакуларните събития (вж. точка 4.4 и 4.8 - Общи) се наблюдава при пациенти, получаващи продукти, съдържащи еритропоетин.

Хирургични пациенти

Независимо от лечението с еритропоетин, е възможна поява на тромботични и сърдечносъдови явления при хирургични пациенти със подлежащо сърдечносъдово заболяване, следващо повтаряща се флеботомия. Следователно обмяна на рутинен обем – кръв трябва да се извършва за такива пациенти.

При пациенти с изходен хемоглобин > 13 g/dl, не може да се изключи възможността, лечението с Retacrit да е свързано с повишен риск от постоперативни тромботични/съдови събития.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Терапевтичните възможности на еритропоетина са изключително големи. Предозиране с еритропоетин може да предизвика ефекти, които подсилват фармакологичния ефект на хормона. Флеботомия може да бъде извършена, ако се наблюдават изключително високи нива на хемоглобин. При необходимост, трябва да бъдат осигурени допълнителни поддържащи грижи.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други антианемични препарати, еритропоетин
АТС код: B03XA01

Retacrit е биоподобен лекарствен продукт. Подробна информация е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

Фармакодинамични ефекти

Еритропоетин е гликопротеин, фактор стимулиращ митозата и диференциращ хормон, който участва при формирането на еритроцитите от техните прекурсори – стволовите клетки в костния мозък.

Молекулната маса на еритропоетина е 32 000 – 40 000 Далтона. Протеиновата част на молекулата заема около 58% от общата молекулна маса и се състои от 165 аминокиселини. Четирите въглехидратни вериги са свързани към протеиновата част, чрез три N-гликозидни връзки и една O-гликозидна връзка. Еритропоетин зета е идентичен по своя аминокиселинен състав и въглехидратно съдържание с ендогенния човешки еритропоетин, който е изолиран от урината на анемични пациенти.

Биологичната ефикасност на еритропоетина е демонстрирана в множество модели върху животни *in vivo* (нормален и анемичен плъх, полицитемична мишка). След прилагането на еритропоетин, броят на еритроцитите, стойността на хемоглобина (Hb), броят на ретикулоцитите и количеството на инкорпорирания ⁵⁹Fe се увеличават.

Наблюдавано бе повишено инкорпориране на ³H-тимидин в еритроидни ядрени клетки от далак *in vitro* (клетъчна култура от далак на мишка), след инкубиране с еритропоетин. С помощта на клетъчни култури от човешки костно-мозъчни, може да се покаже, че еритропоетин стимулира специфично еритропоезата и не оказва влияние върху левкопоезата. Цитотоксична активност на еритропоетин върху клетки на костен мозък не е наблюдавана.

Подобно на други кръвотворни растежни фактори, еритропоетин показва *in vivo* стимулиращо действие върху човешки ендотелни клетки.

Възрастни пациенти с бъбречна недостатъчност, които все още не са подложени на диализа

В 2 проучвания с удължен интервал на дозиране на еритропоетин (3 пъти седмично, веднъж седмично, веднъж на всеки 2 седмици и веднъж на всеки 4 седмици) някои пациенти с по-дълги дозови интервали не са поддържали адекватни нива на хемоглобин и са достигнали нива на хемоглобин, дефинирани в протокола като критерий за отпадане (0% в групата с интервал на дозиране веднъж седмично, 3,7% в групата с дозиране веднъж на всеки 2 седмици и 3,3% в групата с дозиране веднъж на всеки 4 седмици).

Клинична ефикасност и безопасност

721 онкологични пациенти, получаващи не-платинова хемотерапия, бяха включени в три плацебо – контролирани изследвания, 389 пациенти с хематологични злокачествени заболявания (221 рецидивиращ миелом, 144 не-ходжкинови лимфоми (non-Hodgkin's) и 24 други хематологични злокачествени заболявания) и 332 с солидни тумори (172 с тумор на гърдата, 64 гинекологични, 23 белодробни, 22 простатни, 21 стомашно-чревни и 30 с друг вид тумори). 2 697 онкологични пациенти, получаващи не-платинова химиотерапия, 1 895 със солидни тумори (683 с тумор на гърдата, 260 белодробни, 174 гинекологични, 300 стомашно-чревни и 478 с друг вид тумори) и 802 с хематологични злокачествени заболявания, бяха включени в две големи, отворени проучвания.

При едно проспективно, рандомизирано двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване, включващо 375 анемични пациенти, с разновидни не-миелоидни злокачествени заболявания, получаващи не-платинова химиотерапия, се забеляза значително редуциране на свързаните с анемия усложнения (напр. изтощение, понижена енергичност и активност). Получените стойности са получени на базата на следните инструменти и скали: обща скала за Функционална оценка на противоракова терапия - анемия (Functional assessment of Cancer Therapy-Anaemia (FACT-An)), FACT-An скала за уморяемост, както и Онкологична линейна аналогова скала (Cancer Linear Analogue Scale (CLAS)). Други две, по-малки, рандомизирани, плацебо контролирани изпитвания, не показват значително подобрене в качеството на жизнените параметри по скала EORTC-QLQ-C30 или съответно CLAS скала.

Еритропоетин е растежен фактор, който преди всичко стимулира образуването на еритроцити. Еритропоетинови рецептори могат да бъдат експресирани на повърхността на различни видове ракови клетки.

Преживяемостта и прогресията на тумора са изпитвани при пет големи контролирани проучвания, обхващащи общо 2 833 пациенти, от които четири са двойно-слепи плацебо контролирани и едно – отворено проучване. В проучванията са включени или пациенти, лекувани с химиотерапия (две проучвания), или са използвани популации пациенти, при които не са показани стимулиращи еритропоезата средства: анемия при пациенти с ракови заболявания, които не са на лечение с химиотерапия и пациенти с карцином на главата и шията, подложени на лъчелечение. Таргетното ниво на хемоглобина при две от проучванията е $> 13 \text{ g/dl}$; при останалите три проучвания - $12\text{-}14 \text{ g/dl}$. При отвореното проучване не е установена разлика по отношение на общата преживяемост между пациентите, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин и контролите. При четирите плацебо контролирани проучвания коефициентът на риск за общата преживяемост е в диапазона между 1,25 и 2,47 в полза на контролите. Тези проучвания показват стабилна, необяснима, статистически значима свръхсмъртност при пациенти с анемия, свързана с различни често срещани ракови заболявания, които получават рекомбинантен човешки еритропоетин в сравнение с контролите. Резултатът за обща преживяемост при проучванията не може да бъде обяснен задоволително с разликите в честотата на тромбоза и свързаните усложнения между пациентите, получавали рекомбинантен човешки еритропоетин, и тези от контролната група.

Направен е и систематичен обзор, обхващащ над 9 000 пациенти с ракови заболявания от общо 57 клинични проучвания. В резултат на мета-анализа на данните за обща преживяемост точката на коефициент на риск е оценена на 1,08 в полза на контролите (95% ДИ: 0,99, 1,18; 42 проучвания и 8 167 пациенти). Наблюдаван е повишен относителен риск от тромбоемболични събития (RR 1,67, 95% ДИ: 1,35, 2,06, 35 проучвания и 6 769 пациенти) при пациенти, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин. Съществува повишен риск за тромбоемболични събития при пациенти с ракови заболявания, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин и не може да бъде изключен негативен ефект върху общата преживяемост. Не е ясно до каква степен тези резултати могат да се отнасят за прилагането на рекомбинантен човешки еритропоетин при пациенти с неоплазми, които са на лечение с химиотерапия, с цел постигане

на таргетно ниво на хемоглобина под 13 g/dl, тъй като обзорните данни включват малко на брой пациенти с такива характеристики.

Направени са също и анализи на данните на ниво пациент при повече от 13 900 раково болни пациенти (химио-, радио-, химио-радио- терапия или без лечение), участващи в 53 контролирани клинични проучвания, включващи различни епоетини. Мета-анализа на данните за обща преживяемост извежда приближено съотношение за опасност от 1.06 в полза на контролите (95% CI: 1.00, 1.12; 53 проучвания и 13 933 пациенти) а при пациенти с рак, получаващи химиотерапия общото отношение на опасност от преживяемост беше 1.04 (95% CI: 0.97, 1.11; 38 проучвания и 10 441 пациенти). Мета-анализите показват също така идентично чувствително увеличен относителен риск от тромбоемболични прояви при пациенти с рак, получаващи рекомбинантен човешки еритропоетин (вж. точка 4.4).

В рандомизирано двойно-сляпо плацебо контролирано проучване на 4 038 пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, които не са на диализа и имат диабет тип 2 и ниво на хемоглобина ≤ 11 g/dL, пациентите са получили или лечение с дарбепоедин алфа за достигане на таргетно ниво на хемоглобина 13 g/dL или плацебо (вж. точка 4.4). Проучването не е постигнало основната цел да демонстрира намаляване на риска от смъртност независимо от причината, сърдечносъдова заболяемост или краен стадий на бъбречно заболяване. Анализ на отделните компоненти на of the composite endpoints showed the following HR (95% CI): смърт 1,05 (0,92, 1,21), инсулт 1,92 (1,38, 2,68), конгестивна сърдечна недостатъчност (CHF) 0,89 (0,74, 1,08), миокарден инфаркт (MI) 0,6 (0,75, 1,23), хоспитализация поради миокардна исхемия 0,84 (0,55, 1,27), краен стадий на бъбречно заболяване 1,02 (0,87, 1,18).

Извършени са сборни *post-hoc* анализи на клинични проучвания с ESAs при пациенти с ХБН (които са на диализа, не са на диализа, имат или нямат диабет). Наблюдавана е тенденция към повишен риск от обща смъртност, сърдечносъдови и мозъчносъдови събития, свързани с високи кумулативни дози ESA, независимо от наличието или отсъствието на диабет или диализа (вж. точки 4.2 и 4.4).

5.2 Фармакокинетични свойства

Интравенозен път на приложение

Измерването на еритропоетин след многократно интравенозно приложение показва, че полуживотът на протеина в здрави доброволци е приблизително 4 часа и донякъде по-продължителен полуживот при пациенти с бъбречна недостатъчност – около 5 часа. При деца е докладван полуживот от приблизително 6 часа .

Подкожен път на приложение

Нивата на серумен еритропоетин, инжектиран подкожно, са значително по-ниски от нивата, получени при интравенозно инжектиране. Нивата се повишават бавно и достигат пик между 12 и 18 часа, след прилагането. Стойността на пика е винаги под тази на пика, получен при интравенозно инжектиране (приблизително 1/20 от стойността).

Не се наблюдава акумулиране: нивата остават постоянни, независимо дали са определени 24 часа след първата инжекция или 24 часа след последната инжекция.

Полуживотът на еритропоетин след подкожно инжектиране е трудно да се определи и е оценен около 24 часа. Бионаличността на подкожно инжектирания еритропоетин е много по-ниска от тази на при интравенозно инжектирания лекарствен продукт и е приблизително 20%.

5.3 Предклинични данни за безопасност

По време на някои предклинични токсикологични проучвания при кучета и плъхове, но не при маймуни, лечението с еритропоетин бе свързано с субклинична фиброза на костния мозък (фиброзата на костния мозък е познато усложнение на хроничната бъбречна недостатъчност при хората и може да се свърже с вторична хиперфункция на паратироидната жлеза или неизвестни фактори). Тези инциденти с костно-мозъчна фиброза не се увеличават при изследване на хемодиализни пациенти, които са лекувани с еритропоетин в продължение на 3 години, в сравнение с подобрена контролна група пациенти на диализа, които не са били лекувани с еритропоетин.

Проучвания при животни показват, че когато еритропоетин се прилага в 20 пъти по-висока доза от препоръчителната седмична доза за човек, това води до намаляване на ембрионалното тегло, забавена осификация и повишена смъртност при зародишите. Тези изменения се обясняват като вторични от намаленото телесно тегло на майчиния организъм.

При тестове за мутагенност в бактериални и еукариотни (от бозайник) клетъчни култури и *in vivo* микроядрен тест с мишки, еритропоетин не показва никакви изменения. Продължителни изследвания за канцерогенност не са провеждани. Съобщенията в литературата за това дали еритропоетин играе важна ключова роля като фактор при пролиферацията на тумори са противоречиви. Тези доклади са на базата на *in vitro* находки, получени за човешки туморни проби, но са с неопределена важност за клиничната ситуация.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Динатриев фосфат дихидрат
Натриев дихидроген фосфат дихидрат
Натриев хлорид
Калциев хлорид дихидрат
Полисорбат 20
Глицин
Левцин
Изолевцин
Треонин
Глутаминова киселина
Фенилаланин
Вода за инжекции
Натриев хидроксид (за коригиране на рН)
Хлороводородна киселина (за коригиране на рН)

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

30 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се

предпази от светлина.

За целите на амбулаторната употреба пациентът може да извади продукта от хладилника и да го съхранява на стайна температура (не по-висока от 25°C) еднократно за период от най-много 3 дни.

6.5 Данни за опаковката

0,6 ml разтвор в предварително напълнена спринцовка от стъкло тип I, с фиксирана инжекционна игла от стомана и бутало с PTFE покритие, със или без предпазител за иглата.

Всяка опаковка съдържа 1 или 6 предварително напълнени спринцовки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Инструкции за работа със Retacrit:

1. След изваждането на една от спринцовките от блистер-опаковката, проверете дали лекарственият разтвор е бистър, прозрачен и практически без никакви видими частички.
2. Предпазителят се отстранява от инжекционната игла и въздухът се изгонва от спринцовката и иглата като спринцовката трябва да се държи във вертикално положение и буталото внимателно да се натиска нагоре.
3. Спринцовката вече може да бъде използвана.

Retacrit не трябва да се използва ако:

- запечатването на блистера е счупено или опаковка е повредена по какъвто и да е начин
- течността е оцветена или ако можете да видите плуващи частички в нея
- някаква течност е изтекла от предварително напълнената спринцовка или видимо се наблюдава конденз в запечатания блистер
- опаковката е била замразена по случайност

Този лекарствен продукт е предназначен единствено за еднократна употреба.

Да не се разклаща.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Hospira UK Limited
Horizon
Honey Lane
Hurley
Maidenhead
SL6 6RJ
Великобритания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/431/003 предварително напълнена спринцовка
EU/1/07/431/004 предварително напълнена спринцовка

EU/1/07/431/028 предварително напълнена спринцовка с предпазител за иглата
EU/1/07/431/029 предварително напълнена спринцовка с предпазител за иглата

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

Дата на първо разрешаване: 18 декември 2007 г.
Дата на последно подновяване: 15 ноември 2012 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Retacrit 3 000 IU/0,9 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 предварително напълнена спринцовка с 0,9 ml инжекционен разтвор съдържа 3 000 международни единици (IU) епоетин зета* (epoetin zeta*) (рекомбинантен човешки еритропоетин). Разтворът съдържа 3 333 IU епоетин зета на ml.

* Произведен чрез рекомбинантна ДНК технология в клетъчна линия от яйчник на китайски хамстер (СНО).

Помощно вещество с известно действие:

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 0,45 мг фенилаланин.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка.
Бистър, безцветен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

- Лечение на симптоматична анемия, свързана с хронична бъбречна недостатъчност (ХБН) при възрастни и педиатрични пациенти:
 - Лечение на анемия, свързана с хронична бъбречна недостатъчност при педиатрични и възрастни пациенти на хемодиализа и възрастни пациенти на перитонеална диализа (вж. точка 4.4).
 - Лечение на тежка анемия от бъбречен произход, придружавана от клинични симптоми при възрастни пациенти с бъбречна недостатъчност, които още не са подложени на диализа (вж. точка 4.4).
- Лечение на анемия и редуциране на необходимостта от трансфузия при възрастни пациенти, подложени на химиотерапия за солидни тумори, злокачествен лимфом или мултиплен миелом и с риск от трансфузия, преценени въз основа на общия статус на пациента (напр. сърдечно-съдов статус, анемия, датираща преди началото на хемотерапията).
- Retacrit може да се използва за увеличаване на добива автоложна кръв от пациентите, включени в програма за предоперативно кръводаряване. Употребата му при това показание трябва да бъде съобразена със съобщенията за повишен риск от тромбоемболични явления. Лечението трябва да се прилага само при пациенти с умерена анемия без железен дефицит, при условие, че планираната голяма хирургическа интервенция изисква трансфузия на голям обем кръв (4 или повече единици кръв за жени и/или 5 или повече единици за мъже), а кръво-консервиращи процедури не са възможни или са недостатъчни.
- Retacrit може да се използва за намаляване на експозицията при преливане на алогенна кръв на възрастни пациенти без железен дефицит, преди голяма елективна ортопедична операция, при които има голям риск от хемотрансфузионни усложнения. Употребата трябва да бъде ограничена предимно при пациенти с умерена анемия (Hb 10-13 g/dl), които не са

били поставени на предходно даряване по автоложна програма, и очаквана умерена кръвозагуба (900 до 1 800 ml).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Retacrit трябва да се започне под наблюдението на лекари с опит в лечението на пациенти с по-горните показания.

Дозировка

Лечение на симптоматична анемия при възрастни и педиатрични пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Retacrit трябва да се прилага подкожно или интравенозно.

Целевата концентрация на хемоглобина е между 10 и 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l) с изключение на педиатрични пациенти, при които концентрацията трябва да бъде между 9,5 и 11 g/dl (5,9-6,8 mmol/l). Не трябва да се превишава горната граница на таргетната хемоглобинова концентрация.

Симптомите и последствията на анемията могат да варират в зависимост от възрастта, пола и цялостното влияние на заболяването върху продължителността и качеството на живот; необходима е лекарска оценка на клиничния ход и състоянието на всеки отделен пациент. Retacrit трябва да се прилага подкожно или интравенозно с цел повишаване на хемоглобина до не повече от 12 g/dl (7,5 mmol/l). Поради интраиндивидуална вариабилност е възможно понякога да се наблюдават отделни стойности на хемоглобина за даден пациент над или под желаното ниво. Вариабилността на хемоглобина трябва да се овладява чрез контролиране на дозата, като таргетния диапазон за стойностите на хемоглобина е 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Трябва да се избягва поддържане на нива на хемоглобина над 12 g/dl; указания за съответно адаптиране на дозата, когато нивата на хемоглобина надхвърлят 12 g/dl (7,5 mmol/l), са дадени по-долу. Трябва да се избягва повишение на хемоглобина с над 2 g/dl (1,25 mmol/l) за период от четири седмици. Ако това се случи, трябва да се извърши съответно адаптиране на дозата според указанията.

Пациентите трябва да се наблюдават внимателно, за да е сигурно, че се използва най-ниската одобрена ефективна доза на Retacrit за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията, като същевременно се поддържа концентрация на хемоглобина по-ниска или равна на 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Необходимо е внимание при повишаване на дозата на Retacrit при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност. При пациенти, при които хемоглобинът се повлиява слабо от Retacrit, трябва да се помисли за алтернативни обяснения на слабия отговор (вж. точки 4.4 и 5.1).

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност и клинично установен исхемична болест на сърцето или конгестивна сърдечна недостатъчност, поддържаната хемоглобинова концентрация не трябва да превишава горната граница на целевата хемоглобинова концентрация.

Възрастни пациенти на хемодиализа

Retacrit трябва да се прилага подкожно или интравенозно.

Лечението се разделя на два етапа:

1. Коригираща фаза: 50 IU/kg 3 пъти седмично. Когато е необходимо коригиране на дозата, това трябва да се извърши постепенно за поне четири седмици. Всеки път увеличаването или намаляването на дозата трябва да бъде с 25 IU/kg 3 пъти седмично.
2. Поддържаща фаза: Адаптирането на дозата, с цел да се поддържат стойности на хемоглобина (Hb) на желаното ниво от 10 до 12 g/dl (6,2 - 7,5 mmol/l). Общата препоръчителна седмична доза, е между 75 и 300 IU/kg.

От получените клинични данни може да се заключи, че при пациенти с много ниско първоначално ниво на хемоглобин ($< 6 \text{ g/dl}$ or $< 3,75 \text{ mmol/l}$), може да са необходими по-високи поддържащи дози, отколкото при пациенти, при които първоначално анемията е била не толкова тежка ($\text{Hb} > 8 \text{ g/dl}$ или $> 5 \text{ mmol/l}$).

Педиатрични пациенти на хемодиализа

Лечението се разделя на два етапа:

1. Коригираща фаза: 50 IU/kg, 3 пъти седмично, интравенозен път на приложение. Когато е необходима корекция на дозата, това трябва да се извърши постепенно, с увеличаване на дозата с 25 IU/kg, 3 пъти седмично, на интервали от поне 4 седмици, докато се постигне желаният резултат.
2. Поддържаща фаза: Адаптиране на дозата, с цел да се поддържат стойности на хемоглобина (Hb) в кръвта, на желаното ниво от 9,5 до 11 g/dl (5,9-6,8 mmol/l).

Обикновено деца и юноши с тегло под 30 kg се нуждаят от по-висока поддържаща доза, отколкото възрастни и деца с тегло над 30 kg.. Следните поддържащи дози са наблюдавани при клинични изпитвания след 6 месечно лечение:

	Доза (IU/kg, прилагана 3 пъти седмично)	
Тегло (kg)	Медиана	Обикновена поддържаща доза
< 10	100	75-150
10-30	75	60-150
> 30	33	30-100

От наличните клинични данни може да се заключи, че пациенти с много ниско първоначално ниво на хемоглобин ($< 6,8 \text{ g/dl}$ or $< 4,25 \text{ mmol/l}$), може да се нуждаят от по-високи поддържащи дози, отколкото пациенти с по-висока първоначална стойност на хемоглобина ($> 6,8 \text{ g/dl}$ или $> 4,25 \text{ mmol/l}$).

Възрастни пациенти на перитониална диализа

Retacrit трябва да се прилага подкожно или интравенозно.

Лечението се разделя на два етапа:

1. Коригираща фаза: Начална доза от 50 IU/kg 2 пъти седмично.
2. Поддържаща фаза: Адаптиране на дозата, с цел да се поддържат стойности на хемоглобина (Hb) в кръвта, на желаното ниво от 10 до 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l); поддържаща доза между 25 и 50 IU/kg, 2 пъти седмично, в две еднакви инжекции.

Възрастни пациенти с бъбречна недостатъчност, които още не са подложени на диализа

Retacrit трябва да се прилага подкожно или интравенозно.

Лечението се разделя на два етапа:

1. Коригираща фаза: Начална доза от 50 IU/kg 3 пъти седмично, последван от увеличаване на дозата с 25 IU/kg (3 пъти седмично), докато се постигне желаният резултат (увеличаването на дозата трябва да се извърши за поне 4 седмици).
2. Поддържаща фаза: По време на поддържащата фаза, Retacrit може да се прилага 3 пъти седмично, както и, в случай на подкожно приложение, веднъж седмично или веднъж на всеки 2 седмици. Необходимо е подходящо адаптиране на дозата и дозовите интервали, с цел да се поддържат стойности на хемоглобина (Hb) в кръвта на желаното ниво от 10 и 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l). Удължените дозови интервали може да изискват повишаване на дозата

Максималната доза не трябва да превишава 150 IU/kg 3 пъти седмично, 240 IU/kg (до максимум 20 000 IU) веднъж седмично или 480 IU/kg (до максимум 40 000 IU) веднъж на всеки две седмици.

Лечение на пациенти с анемия, индуцирана от химиотерапия

Retacrit трябва да се прилага подкожно при пациенти с анемия (т.е. концентрация на хемоглобин ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)). Симптомите и последствията на анемията могат да варират в зависимост от възрастта, пола и цялостното влияние на заболяването върху продължителността и качеството на живот; необходима е лекарска оценка на клиничния ход и състоянието на всеки отделен пациент.

Поради интраиндивидуална вариабилност е възможно понякога да се наблюдават отделни стойности на хемоглобина за даден пациент над и под желаното ниво. Вариабилността на хемоглобина трябва да се овладява чрез контролиране на дозата, като таргетния диапазон за стойностите на хемоглобина е 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l). Трябва да се избягва поддържане на нива на хемоглобина над 12 g/dl (7,5 mmol/l); указания за съответно адаптиране на дозата, когато нивата на хемоглобина надхвърлят 12 g/dl (7,5 mmol/l), са дадени по-долу.

Пациентите трябва да се наблюдават внимателно, за да е сигурно, че се използва най-ниската одобрена доза на Retacrit за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията.

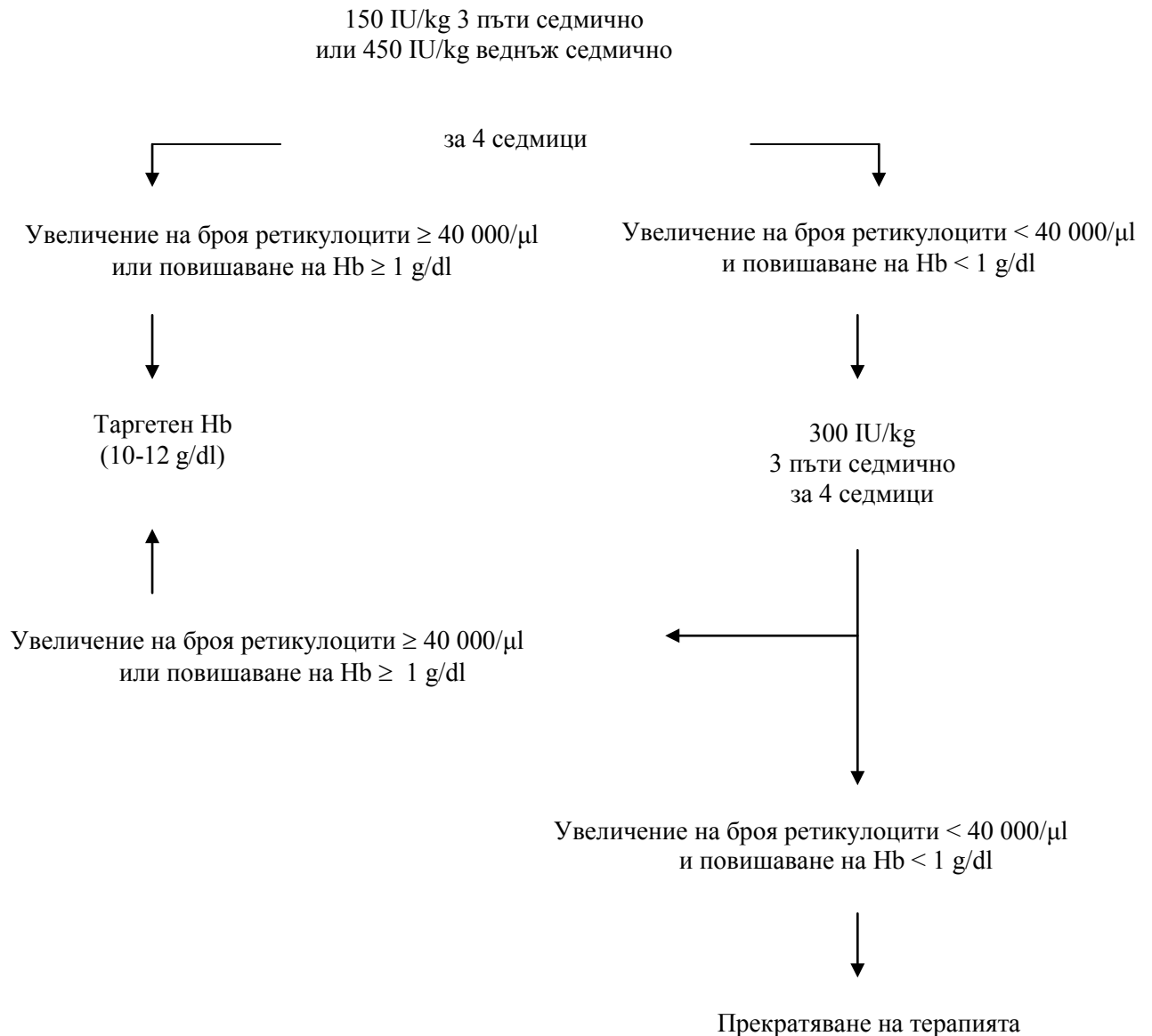
Retacrit лечението трябва да продължи до месец след края на химиотерапията.

Първоначалната доза е 150 IU/kg, прилагана подкожно, 3 пъти седмично. Като алтернативен вариант, Retacrit може да бъде инжектирано с първоначална доза 450 IU/kg, подкожно, веднъж седмично.

Ако хемоглобинът се увеличи с най-малко 1 g/dl (0,62 mmol/l) или броят ретикулоцитите е повишен $\geq 40\ 000$ клетки/ μ l над основната стойност след 4 седмици от започване на лечението, дозата трябва да се задържи на 150 IU/kg, 3 пъти седмично или 450 IU/kg, веднъж седмично. Ако стойността на хемоглобина се увеличи с < 1 g/dl ($< 0,62$ mmol/l) и броят на ретикулоцитите нарасне с $< 40\ 000$ клетки/ μ l над основната стойност, дозата трябва да се увеличи на 300 IU/kg, 3 пъти седмично. Ако след 4 допълнителни седмици на лечение при доза 300 IU/kg, 3 пъти седмично, хемоглобинът се увеличи с ≥ 1 g/dl (0,62 mmol/l) или броят на ретикулоцитите е нараснал до $\geq 40\ 000$ клетки/ μ l, дозата трябва да се задържи на 300 IU/kg, 3 пъти седмично.

Обаче, ако все пак хемоглобинът нарасне с $< 1 \text{ g/dl}$ ($< 0,62 \text{ mmol/l}$) и броят на ретикулоцитите нарасне до $< 40\,000$ клетки/ μl , над основната стойност, отговорът към лекарството е незадоволителен и лечението трябва да се прекрати.

Препоръчаната схема на прилагане е представена на следната диаграма:



Когато целта на лечението за отделен пациент е постигната, дозата следва да се намали с 25 до 50% с цел подържане на хемоглобина на това ниво. Следва да се обмисли подходящо титриране на дозата.

Адаптиране на дозата

При степен на нарастване на хемоглобина за едномесечно лечение $> 2 \text{ g/dl}$ ($> 1,25 \text{ mmol/l}$), дозата на Retacrit трябва да се намали с около 25-50%. Ако нивото на хемоглобин превишава 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), прекратете лечението, докато то се понижи до 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$) или по-ниско и след това подновете лечението със Retacrit с доза 25% по-ниска от предходната доза.

Лечение на хирургични пациенти включени в програма за автоложно кръвопреливане

Retacrit трябва да се прилага интравенозно.

По време на кръводаряване Retacrit трябва да се инжектира след завършване на процедурата по кръводаряване.

Пациенти с лека степен на анемия (хематокрит: 33-39%), нуждаещи се от предварително депониране на ≥ 4 единици кръв, трябва да бъдат лекувани със Retacrit в доза 600 IU/kg (kg телесна маса), 2 пъти седмично, в продължение на 3 седмици преди операцията.

Всички пациенти, лекувани със Retacrit, трябва да получават адекватна добавка желязо (напр. дневна доза от 200 mg елементарно желязо, приемана перорално), докато трае курса на лечение. Добавянето на желязо трябва да започне колкото е възможно по-рано, дори и няколко седмици преди да започне предварителното депониране на автоложна кръв (автоложна хемотрансфузия), с цел да се постигне голям запас от желязо преди да започне лечението със Retacrit.

Лечение на възрастни пациенти, планирани за голяма елективна ортопедична операция:

Retacrit трябва да се прилага подкожно.

Доза от 600 IU/kg телесно тегло трябва да се прилага веднъж седмично за три седмици (дни 21-ви, 14-ти и 7-ми) преди операцията и в деня на операцията (ден 0). Когато се налага периода преди операцията да се съкрати на по-малко от три седмици трябва да се приложи доза от 300 IU/kg телесно тегло дневно в 10 последователни дни преди операцията, в деня на операцията и 4 дни непосредствено след нея. Ако при провеждане на хематологични изследвания в предоперативния период хемоглобинът достигне ниво от 15 g/dl или повече, приложението на Retacrit трябва да се прекрати и да не се прилагат следващи дози .

Железеният дефицит трябва да бъде лекуван преди започване на лечението с Retacrit. В допълнение, по време на курса на лечение с Retacrit, всички пациенти трябва да получават допълнително адекватно количество желязо (напр. 200 mg елементарно желязо перорално дневно). Ако е възможно, приемът на желязо трябва да започне преди началото на лечението с Retacrit, за да се постигне задоволителен железен запас.

Начин на приложение

Интравенозно инжектиране

Дозата трябва да се въвежда за не по-малко от 1-5 минути, в зависимост от общата доза. При пациенти на хемодиализа болус инжекция може да се въведе по време на диализната процедура, чрез подходящ венозен вход на диализната линия. Като алтернативен вариант, инжекцията може да се приложи в края на диализата посредством фистулната игла, последвано от 10 ml разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%), за да се промие тръбичката и да се осигури пълното въвеждане на лекарство в кръвообращението.

По-бавно инжектиране е за предпочитане при пациенти, при които се наблюдават нежелани реакции със грипоподобни симптоми.

Retacrit не трябва да се въвежда чрез интравенозна инфузия или да се смесва с други лекарствени продукти (вж. точка 6.2).

Подкожно инжектиране

Максималният обем от 1 ml за едно място на инжектиране, обикновено не трябва да се превишава. В случай на по-големи обеми, трябва да се избера повече от едно място на инжектиране.

Инжекциите се поставят в крайниците или в предната коремна стена.

За указания относно работата с лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Пациенти, с придобита (чиста) аплазия на еритроцитите (ПАЕ/PRCA) в следствие на лечение с някакъв еритропоетин, не трябва да приемат Retacrit или какъвто и да е друг еритропоетин (вж. точка 4.4).
- Неконтролирана хипотония
- При показание „увеличаване добива от автоложна кръв“: миокарден инфаркт или инсулт, получени в месеца преди лечението, нестабилна ангина пекторис, повишен риск от дълбока венозна тромбоза, като анамнеза за предишно венозно тромбоемболично заболяване.
- При показание за голяма елективна ортопедична операция: тежка коронарна, периферна артериална, каротидна или церебрална васкуларна болест, включително пациенти със скорошен миокарден инфаркт или церебрален васкуларен инцидент.
- Пациенти, които по каквато и да е причина не могат да получат адекватна анти тромботична профилактика.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Обща информация

Както при всички пациенти получаващи еритропоетин, кръвното налягане може да се повиши по време на лечението със Retacrit. Кръвното налягане трябва да се следи отблизо и да се контролира адекватно при всички пациенти, които преди това не са лекувани с епоетин, както и при пациенти с предишно епоетиново лечение преди, в началото и по време на лечението със Retacrit. Може да се наложи да се добави лечение или да се увеличат лекарствата за високо кръвно. Ако кръвното налягане не може да се контролира, лечението със Retacrit трябва да се преустанови.

Retacrit трябва да се прилага с повишено внимание при наличие на епилепсия и хронична чернодробна недостатъчност.

При лечение с еритропоетин е възможно да се наблюдава умерено дозозависимо повишаване (в нормални граници) на броя на тромбоцитите. Това отзвучава в хода на продължителното лечение. Препоръчва се, броят на тромбоцитите да се следи редовно през първите 8 седмици от лечението.

Всички останали случаи на анемия (дефицит на желязо, хемолитиза, загуба на кръв, дефицит на витамин В₁₂ или фолиева киселина) трябва да бъдат взети под внимание и лекувани преди началото и по време на лечението със Retacrit. В повечето случаи количеството на серумния феритин (*желязо-съдържащ ензим*), се понижава едновременно с повишаването на хематокрита. С цел да се осигури оптимален отговор на действието на еритропоетин е необходимо да се осигури адекватен запас от желязо:

- Препоръчва се перорално приемане на добавки желязо, напр. 200-300 mg дневно (100-200 mg дневно за педиатрични пациенти), за пациенти с хронична бъбречна

- недостатъчност, при които серумното ниво на феритин е под 100 ng/ml
- Перорален железен заместител 200-300 mg на ден се препоръчва за всички онкологични пациенти, при които насищането с трансферитин е под 20%

Всички тези допълнителни фактори на анемия също трябва внимателно да бъдат обмислени, когато се решава дали да се увеличи дозата от еритропоетин при онкологични пациенти .

Парадаксалното намаляване на хемоглобина и развиването на тежка анемия, свързана с ниски нива на ретикулоцитите, изискват прекъсване на лечението с епоетин и извършване на изследване за анти-еритропоетинови антитела. Докладвани са случаи на пациенти с хепатит С, лекувани с интерферон и рибавирин, при които едновременно са използвани епоетини. Епоетините не са утвърдени при лечението на анемия, свързана с хепатит С.

За да се подобри възможността за проследяване на средствата, стимулиращи еритропоезата (ESA), името на предписаното средство трябва да бъде ясно записано в досието на пациента.

Трябва винаги да се прилагат добрите практики за кръвни манипулации преди, по време на и малко след операцията.

Пациенти, планирани за големи елективни ортопедични оперативни интервенции

При пациенти, планирани за големи елективни ортопедични оперативни интервенции, причината за анемията трябва се установи и лекуват по възможност преди началото на лечението с Retacrit.

Тромботичните събития могат да представляват риск за тази популация и тази възможност трябва да се прецени внимателно срещу очакваната полза от лечението.

Пациентите трябва да получат адекватна антитромботична профилактика, тъй като могат да се появят тромботични и съдови събития при хирургични пациенти, особено при тези с подлежащо сърдечно-съдово заболяване. В допълнение, трябва да се вземат специални предпазни мерки при пациенти с предразположение за развитие на тромбоза на дълбоките вени (DVT). Освен това, при пациенти с изходен хемоглобин > 13 g/dl, не може да се изключи възможността лечението с Retacrit да е свързано с повишен риск от постоперативни тромботични/съдови събития. По тази причина той не трябва да се използва при пациенти с изходен хемоглобин > 13 g/dl.

Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Концентрация на хемоглобина

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, поддържаната концентрация на хемоглобина не трябва да надвишава горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, препоръчана в точка 4.2. При клинични проучвания е наблюдаван повишен риск от смърт, сериозни сърдечно-съдови събития или мозъчносъдови събития, включително инсулт, при прилагане на ESA за постигане на ниво на хемоглобина над 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Контролирани клинични проучвания не са показали значима полза от прилагането на епоетини, когато концентрацията на хемоглобина е повишена над нивата, необходими за постигане на контрол върху симптомите на анемията и с цел избягване на трансфузия на кръв.

Нивото на хемоглобин трябва да се измерва редовно, докато се постигнат стабилни стойности и периодично след това да се следи. Стойността на повишаване на хемоглобина трябва да бъде приблизително 1 g/dl (0,62 mmol/l) на месец и не трябва да превишава 2 g/dl (1,25 mmol/l) на месец, за да се минимизира рискът от развитие или влошаване на хипертония

Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, лекувани със Retacrit, приложен подкожно, трябва да бъдат наблюдавани редовно за загуба на ефикасност, определена като липсващ или намален отговор на лечението със Retacrit при пациенти, които преди са се повлиявали от такава терапия.

Възможно е някои пациенти, с по-удължени интервали на дозиране (по-рядко от веднъж седмично) на епоетин, да не могат да поддържат адекватни нива на хемоглобин (виж точка 5.1) и може да се нуждаят от увеличаване на дозата на епоетин. Нивата на хемоглобина трябва да се проследяват редовно.

Необходимо е внимание при повишаване на дозата на Retacrit при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, тъй като е възможно високите кумулативни дози епоетин да са свързани с повишен риск от смъртност, сериозни сърдечносъдови и мозъчносъдови събития. При пациенти със слабо повлияване на хемоглобина от епоетини, трябва да се помисли за алтернативни обяснения на слабия отговор (вж. точки 4.2 и 5.1).

Ако лечението с еритропоетин не предизвика желаната ответна реакция, това предполага бързо да се потърсят причините за това. Като такива могат да се разгледат: дефицит на желязо, фолиева киселина или витамин В₁₂, интоксикация с алуминий, инфекции по време на лечението, възпалителни или травматични епизоди, загуба на кръв, хемолиза, както и фиброза на костния мозък от всякакъв е вид.

Много рядко са докладвани случаи на ПАЕ, медирана от антитела при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, при които еритропоетин е въведен чрез подкожно инжектиране. При пациенти, при които се развива внезапна липса на ефикасност, характеризирана с понижаване на хемоглобина (1-2 g/dl на месец) и повишена нужда от кръвопреливане, броят на ретикулоцитите трябва да бъде определен и типичните причини за липсата на ответна реакция (напр. дефицит на желязо, фолиева киселина или витамин В₁₂, алуминиева интоксикация, инфекция или възпаление, загуба на кръв и/или хемолиза) да бъдат изследвани. Ако никой от посочените случаи не се установи, трябва да бъде обмислено изследване на костният мозък за диагноза ПАЕ.

Ако диагнозата е развитие на ПАЕ, лечението със Retacrit трябва незабавно да бъде прекратено и да се направят тестове за еритропоетинови антитела. Пациентите не трябва да сменят лекарствения продукт с друг, тъй като антиеритропоетиновите антитела кръстосано реагират с други еритропоетини. Други случаи на ПАЕ трябва да се отхвърлят и да се приложи подходящо лечение.

Препоръчва се редовно следене на броя на ретикулоцитите, за да се открие и предотврати възможна поява на неефикасност на лекарството при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност.

Хиперкалемия (високо ниво на К⁺ в кръвната плазма) бе наблюдавана при единични случаи. При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, лечение на анемия може да доведе до увеличаване на апетита и приемането на повече калий и протеини. Предписанието за диализа може да бъде адаптирано периодично, за да се поддържа нивото на урея, креатинин и калий в желаните граници. При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност серумните електролити трябва да бъдат наблюдавани. Ако се установят високи (или покачващи се) нива на серумния калий, трябва да се обмисли евентуално спиране на лечението с еритропоетин, докато се овладее хиперкалемията.

Често изискване по време на курса на лечение с еритропоетин е увеличаването на дозата на хепарин по време на хемодиализа, като резултат от повишаване на хематокрита. Възможно е запушване на диализната система, ако хепаринизацията не е оптимална.

На база на получената информация до днешна дата, лечението на анемия с еритропоетин при възрастни пациенти с бъбречна недостатъчност, които не са още на диализа, не води до ускоряване на прогресия на бъбречната недостатъчност.

Възрастни онкологични пациенти със симптоматична анемия, провеждащи химиотерапия

При пациенти с рак, подложени на хемотерапия, трябва да се вземе по внимание 2-3 седмично забавяне между инжектирането на еритропоетин и появата на индуцирани от еритропоетина еритроцити, когато се преценява дали Retacrit терапията е подходяща (пациент с риск от належащо кръвопреливане).

Нивата на хемоглобин трябва да бъдат отчитани непрекъснато, докато се постигне стабилна стойност и да се измерват периодично след това. Ако стойността на увеличение на хемоглобина превиши 2 g/dl (1,25 mmol/l) на месец или хемоглобиновото ниво надвиши 12 g/dl (7,5 mmol/l), коригирането на дозата отбелязано в т. 4.2 трябва да се извърши без изменения, за да се минимизира риска от тромботични събития (вж. точка 4.2).

Тъй като се наблюдава повишаване на честотата на тромботични съдови инциденти (ТСИ) при пациенти с рак, получаващи еритропоетини, (вж. точка 4.8), този риск внимателно трябва да се обмисли и претегли спрямо възможните положителни резултати от лечението (със Retacrit), особено при онкологични пациенти, при които рискът от тромботични съдови инциденти е особено висок, като пациенти с високо наднормено тегло и пациенти с предишна анамнеза за ТСИ (напр. дълбоко венозна тромбоза или пулмонален емболизъм).

Възрастни хирургични пациенти в програма за автоложно кръвопреливане

Всички специални предупреждения и предпазни мерки, свързани с програмата за автоложна трансфузия, особено рутинната смяна на обема на лекарственния продукт, трябва стриктно да се съблюдават.

Потенциално развитие на туморни образувания

Епоетините са растежни фактори, които основно стимулират образуването на еритроцити. Рецептори за еритропоетин могат да бъдат експресирани на повърхността на различни видове ракови клетки. Както при всички растежни фактори, трябва да се вземе под внимание възможността епоетините да стимулират развитието на някакъв тип злокачествени образувания. При няколко контролирани проучвания лечението с епоетини не показва подобрене в общата преживяемост или намаляване на риска от прогресия на тумора при пациенти с анемия, свързана с рак.

Няколко контролирани клинични изпитвания, при които епоетини са прилагани на пациенти с различни често срещани тумори, включително сквамозен карцином на главата и шията, рак на белия дроб и рак на гърдата, показват необяснимо висока смъртност.

При контролирани клинични проучвания прилагането на епоетин алфа и други стимулиращи еритропоезата средства (ESAs) са довели до:

- съкратено време за прогресия на тумора при пациенти с авансирал карцином на главата и шията, подложени на лъчелечение, при прилагане с цел постигане на таргетно ниво на хемоглобин по-високо от 14 g/dl (8,7 mmol/l),
- скъсяване на общата преживяемост и повишаване на смъртността поради прогресия на заболяването към четвъртия месец при пациенти с метастатичен карцином на гърдата, подложени на химиотерапия, при прилагане с цел постигане на таргетно ниво на хемоглобин 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l),
- повишаване на риска от смърт, при прилагане с цел постигане на таргетно ниво на

хемоглобин 12 g/dl (7,5 mmol/l), при пациенти с активна неоплазма, които не са подложени нито на химио-, нито на лъчетерапия. ESAs не са показани за употреба при тази популация пациенти.

Предвид изложеното по-горе в някои клинични случаи кръвопреливането трябва да бъде предпочитан метод на лечение за корекция на анемия при пациенти с раково заболяване. Решението за прилагане на рекомбинантни еритропоетини следва да се основава на оценка на съотношението полза-риск с участието на отделния пациент и като се вземе под внимание специфичният клиничен контекст. Факторите, които трябва да бъдат разгледани, включват вида на тумора и неговия стадий, степента на анемия, вероятната продължителност на живот, околната среда, в която се лекува пациентът и предпочитанията му (вж. точка 5.1)

Този лекарствен продукт съдържа фенилаланин, който може да е вреден за пациенти с фенилкетонурия.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Няма доказателства, че лечението с еритропоетин изменя метаболизма на други лекарствени продукти.

Обаче, тъй като циклоспорин се свързва с червените кръвни клетки, то има голяма потенциална вероятност от взаимодействие с други лекарствени продукти. Ако еритропоетин се прилага едновременно с циклоспорин, нивото на циклоспорин в кръвта трябва да се изследва и да се коригира дозата циклоспорин, с повишаване на хематокрита.

Няма данни, показващи взаимодействие между епоетин алфа и G-CSF или GM-CSF по отношение на хематологичната диференциация или пролиферация на проби от туморна биопсия *in vitro*.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

До момента няма адекватни и добре контролирани проучвания при бременни жени. Изследвания с животни показват репродуктивна токсичност. (вж. точка 5.3). Не е известно дали екзогенен епоетин зета се екскретира в кърмата при хоза. Следователно, еритропоетин трябва да бъде използван по време на кърмене и бременност само ако потенциалната полза от лечението надвишава потенциалния риск за зародиша.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Retacrit няма или има незначително влияние върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Retacrit е биологичен лекарствен продукт. Данните от клинични проучвания със Retacrit съблюдават профила за безопасност на други разрешени за употреба еритропоетини. Базирано на резултатите от клиничните изпитвания с други разрешени за употреба еритропоетини, при приблизително 8% от пациентите лекувани с еритропоетин се очаква да получат нежелани реакции. Нежелателни лекарствени реакции по време на лечението с еритропоетин са наблюдавани предимно при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност или злокачествени

тумори. Тези нежелани реакции най-често са доза-зависимо повишено кръвно налягане и главоболие. Може да възникне хипертонична криза със симптоми, подобни на енцефалопатия. Особено внимание трябва да се обърне на появата на внезапно пронизващо наподобяващо мигрена главоболие като възможен предупредителен сигнал.

Наблюдаван е конгестия на дихателните пътища, която включва събития на конгестия на горните дихателни пътища, назална конгестия и назофарингит, при проучвания с удължен интервал на дозиране, при възрастни пациенти с бъбречна недостатъчност, които все още не са подложени на диализа.

Има съобщения за тромботични/съдови събития, като миокардна исхемия, миокарден инфаркт, мозъчно-съдови инциденти (мозъчен кръвоизлив и мозъчен инфаркт), преходни исхемични атаки, тромбоза на дълбоките вени, артериална тромбоза, белодробна емболия, аневризми, тромбоза на ретината, както и тромбозирание в изкуствен бъбрек при пациенти, получаващи продукти, съдържащи еритропоетин.

Антитяло-медирана еритробластопения (PRCA) се съобщава след месеци до години лечение с епоетин алфа. При повечето от тези пациенти са наблюдавани антитела срещу еритропоетините (вж. точка 4.3 и 4.4).

Таблично представяне на нежеланите реакции

В тази част нежеланите лекарствени реакции са дефинирани както следва: много чести (>1/10); чести (>1/100 до <1/10); нечести (>1/1 000 до <1/100); редки (>1/10 000 до <1/1 000); много редки (<1/10 000), с неизвестна честота (честотата не може да бъде оценена от наличните данни).

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Честотата може да варира в зависимост от показанието.

СОК	Честота	НЛР
Нарушения на кръвта и лимфната система	много редки	тромбоцитоза (вж. точка 4.4)
	неизвестна честота	антитяло-медирана еритробластопения (PRCA)
Нарушения на имунната система	редки	реакции на свръхчувствителност
	много редки	анафилактична реакция
Нарушения на нервната система	много чести	замаяност (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
		главоболие (пациенти с ракови заболявания)
	чести	инсулт
		замаяност (пациенти с ракови заболявания))
		главоболие (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)

	нечести	мозъчен кръвоизлив
	неизвестна честота	мозъчен инфаркт
		хипертонична енцефалопатия
		преходни исхемични атаки
Нарушения на очите	неизвестна честота	тромбоза на ретината
Сърдечни нарушения	неизвестна честота	миокарден инфаркт
		миокардна исхемия
Съдови нарушения	чести	тромбоза на дълбоките вени (пациенти с ракови заболявания)
		повишено кръвно налягане
	неизвестна честота	аневризми
		артериална тромбоза
		тромбоза на дълбоките вени (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
	хипертонична криза	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	чести	белодробна емболия (пациенти с ракови заболявания)
	нечести	конгестия на дихателните пътища
	неизвестна честота	белодробна емболия (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	чести	неспецифични кожни обриви
	много редки	ангиоедем
	Неизвестна честота	Пруритус
Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителната тъкан	много чести	болки в ставите (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
	чести	болки в ставите (пациенти с ракови заболявания)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	много чести	грипоподобни симптоми (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
		усещане за слабост (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
		уморяемост (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
	чести	грипоподобни симптоми (пациенти с ракови заболявания)

		чувство на слабост (пациенти с ракови заболявания)
		уморяемост (пациенти с ракови заболявания)
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	чести	тромбозирание в изкуствен бъбрек

Възрастни и педиатрични пациенти на хемодиализа, възрастни пациенти на перитонеална диализа и възрастни пациенти с бъбречна недостатъчност, които още не са подложени на диализа

Най-честата нежелана лекарствена реакция при лечение с епоетин алфа е доза-зависимо повишаване на кръвното налягане или влошаване на вече съществуваща хипертония. Това повишаване на кръвното налягане може да бъде лекувано с лекарствени продукти. Освен това се препоръчва проследяване на кръвното налягане, особено в началото на лечението. При отделни пациенти с нормално или ниско кръвно налягане са наблюдавани също и следните реакции: хипертонична криза със симптоми подобни на енцефалопатия (напр. главоболие и състояние на обърканост) и генерализирани тонично-клонични гърчове, изискващи незабавен преглед от лекар и интензивни медицински грижи. Особено внимание трябва да се обърне на внезапно произващо главоболие, наподобяващо мигрена, като възможен предупредителен сигнал.

Възможно е да възникнат шънтови тромбози, особено при пациенти с тенденция към хипотония или чиито артерио-венозни фистули показват усложнения (напр. стенози, аневризми и др.). Ранния преглед на шънта и профилактика на тромбозата чрез приложение на ацетилсалицилова киселина, например, се препоръчва при тези пациенти.

Възрастни онкологично болни пациенти със симптоматична анемия, на химиотерапия

Възможно е да възникне хипертония при пациенти, лекувани с епоетин алфа. Следователно нивото на хемоглобина и кръвното налягане трябва да бъдат внимателно проследявани.

Увеличаване на броя на тромбо-вакуларните събития (вж. точка 4.4 и 4.8 - Общи) се наблюдава при пациенти, получаващи продукти, съдържащи еритропоетин.

Хирургични пациенти

Независимо от лечението с еритропоетин, е възможна поява на тромботични и сърдечносъдови явления при хирургични пациенти със подлежащо сърдечносъдово заболяване, следващо повтаряща се флеботомия. Следователно обмяна на рутинен обем – кръв трябва да се извършва за такива пациенти.

При пациенти с изходен хемоглобин > 13 g/dl, не може да се изключи възможността, лечението с Retacrit да е свързано с повишен риск от постоперативни тромботични/съдови събития.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в**

Приложение V.

4.9 Предозиране

Терапевтичните възможности на еритропоетина са изключително големи. Предозиране с еритропоетин може да предизвика ефекти, които подсилват фармакологичния ефект на хормона. Флеботомия може да бъде извършена, ако се наблюдават изключително високи нива на хемоглобин. При необходимост, трябва да бъдат осигурени допълнителни поддържащи грижи.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други антианемични препарати, еритропоетин
АТС код: B03XA01

Retacrit е биоподобен лекарствен продукт. Подробна информация е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

Фармакодинамични ефекти

Еритропоетин е гликопротеин, фактор стимулиращ митозата и диференциращ хормон, който участва при формирането на еритроцитите от техните прекурсори – стволовите клетки в костния мозък.

Молекулната маса на еритропоетина е 32 000 – 40 000 Далтона. Протеиновата част на молекулата заема около 58% от общата молекулна маса и се състои от 165 аминокиселини. Четирите въглехидратни вериги са свързани към протеиновата част, чрез три N-гликозидни връзки и една O-гликозидна връзка. Еритропоетин зета е идентичен по своя аминокиселинен състав и въглехидратно съдържание с ендогенния човешки еритропоетин, който е изолиран от урината на анемични пациенти.

Биологичната ефикасност на еритропоетина е демонстрирана в множество модели върху животни *in vivo* (нормален и анемичен плъх, полицитемична мишка). След прилагането на еритропоетин, броят на еритроцитите, стойността на хемоглобина (Hb), броят на ретикулоцитите и количеството на инкорпорирания ⁵⁹Fe се увеличават.

Наблюдавано бе повишено инкорпориране на ³H-тимидин в еритроидни ядрени клетки от далак *in vitro* (клетъчна култура от далак на мишка), след инкубиране с еритропоетин. С помощта на клетъчни култури от човешки костно-мозъчни, може да се покаже, че еритропоетин стимулира специфично еритропоезата и не оказва влияние върху левкопоезата. Цитотоксична активност на еритропоетин върху клетки на костен мозък не е наблюдавана.

Подобно на други кръвотворни растежни фактори, еритропоетин показва *in vivo* стимулиращо действие върху човешки ендотелни клетки.

Възрастни пациенти с бъбречна недостатъчност, които все още не са подложени на диализа

В 2 проучвания с удължен интервал на дозиране на еритропоетин (3 пъти седмично, веднъж седмично, веднъж на всеки 2 седмици и веднъж на всеки 4 седмици) някои пациенти с по-дълги дозови интервали не са поддържали адекватни нива на хемоглобин и са достигнали нива на хемоглобин, дефинирани в протокола като критерий за отпадане (0% в групата с интервал на дозиране веднъж седмично, 3,7% в групата с дозиране веднъж на всеки 2 седмици и 3,3% в

групата с дозиране веднъж на всеки 4 седмици).

Клинична ефикасност и безопасност

721 онкологични пациенти, получаващи не-платинова хемотерапия, бяха включени в три плацебо – контролирани изследвания, 389 пациенти с хематологични злокачествени заболявания (221 рецидивиращ миелом, 144 не-ходжкинови лимфоми (non-Hodgkin's) и 24 други хематологични злокачествени заболявания) и 332 с солидни тумори (172 с тумор на гърдата, 64 гинекологични, 23 белодробни, 22 простатни, 21 стомашно-чревни и 30 с друг вид тумори). 2 697 онкологични пациенти, получаващи не-платинова химиотерапия, 1 895 със солидни тумори (683 с тумор на гърдата, 260 белодробни, 174 гинекологични, 300 стомашно-чревни и 478 с друг вид тумори) и 802 с хематологични злокачествени заболявания, бяха включени в две големи, отворени проучвания.

При едно проспективно, рандомизирано двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване, включващо 375 анемични пациенти, с разновидности не-миелоидни злокачествени заболявания, получаващи не-платинова химиотерапия, се забеляза значително редуциране на свързаните с анемия усложнения (напр. изтощение, понижена енергичност и активност). Получените стойности са получени на базата на следните инструменти и скали: обща скала за Функционална оценка на противоракова терапия - анемия (Functional assessment of Cancer Therapy-Anaemia (FACT-An)), FACT-An скала за уморяемост, както и Онкологична линейна аналогова скала (Cancer Linear Analogue Scale (CLAS)). Други две, по-малки, рандомизирани, плацебо контролирани изпитвания, не показват значително подобрене в качеството на жизнените параметри по скала EORTC-QLQ-C30 или съответно CLAS скала.

Еритропоетин е растежен фактор, който преди всичко стимулира образуването на еритроцити. Еритропоетинови рецептори могат да бъдат експресирани на повърхността на различни видове ракови клетки.

Преживяемостта и прогресията на тумора са изпитвани при пет големи контролирани проучвания, обхващащи общо 2 833 пациенти, от които четири са двойно-слепи плацебо контролирани и едно – отворено проучване. В проучванията са включени или пациенти, лекувани с химиотерапия (две проучвания), или са използвани популации пациенти, при които не са показани стимулиращи еритропоетин средства: анемия при пациенти с ракови заболявания, които не са на лечение с химиотерапия и пациенти с карцином на главата и шията, подложени на лъчелечение. Таргетното ниво на хемоглобин при две от проучванията е $> 13 \text{ g/dl}$; при останалите три проучвания - $12\text{-}14 \text{ g/dl}$. При отвореното проучване не е установена разлика по отношение на общата преживяемост между пациентите, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин и контролите. При четирите плацебо контролирани проучвания коефициентът на риск за общата преживяемост е в диапазона между 1,25 и 2,47 в полза на контролите. Тези проучвания показват стабилна, необяснима, статистически значима свръхсмъртност при пациенти с анемия, свързана с различни често срещани ракови заболявания, които получават рекомбинантен човешки еритропоетин в сравнение с контролите. Резултатът за обща преживяемост при проучванията не може да бъде обяснен задоволително с разликите в честотата на тромбоза и свързаните усложнения между пациентите, получавали рекомбинантен човешки еритропоетин, и тези от контролната група.

Направен е и систематичен обзор, обхващащ над 9 000 пациенти с ракови заболявания от общо 57 клинични проучвания. В резултат на мета-анализа на данните за обща преживяемост точката на коефициент на риск е оценена на 1,08 в полза на контролите (95% ДИ: 0,99, 1,18; 42 проучвания и 8 167 пациенти). Наблюдаван е повишен относителен риск от тромбоемболични събития (RR 1,67, 95% ДИ: 1,35, 2,06, 35 проучвания и 6 769 пациенти) при пациенти, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин. Съществува повишен риск за тромбоемболични събития при пациенти с ракови заболявания, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин и не може да бъде изключен негативен ефект върху общата преживяемост. Не е ясно до каква

степен тези резултати могат да се отнасят за прилагането на рекомбинантен човешки еритропоетин при пациенти с неоплазми, които са на лечение с химиотерапия, с цел постигане на таргетно ниво на хемоглобина под 13 g/dl, тъй като обзорните данни включват малко на брой пациенти с такива характеристики.

Направени са също и анализи на данните на ниво пациент при повече от 13 900 раково болни пациенти (химио-, радио-, химио-радио- терапия или без лечение), участващи в 53 контролирани клинични проучвания, включващи различни епоетини. Мета-анализа на данните за обща преживяемост извежда приблизително съотношение за опасност от 1.06 в полза на контролите (95% CI: 1.00, 1.12; 53 проучвания и 13 933 пациенти) а при пациенти с рак, получаващи химиотерапия общото отношение на опасност от преживяемост беше 1.04 (95% CI: 0.97, 1.11; 38 проучвания и 10 441 пациенти). Мета-анализите показват също така идентично чувствително увеличен относителен риск от тромбоемболични прояви при пациенти с рак, получаващи рекомбинантен човешки еритропоетин (вж. точка 4.4).

В рандомизирано двойно-сляпо плацебо контролирано проучване на 4 038 пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, които не са на диализа и имат диабет тип 2 и ниво на хемоглобина ≤ 11 g/dL, пациентите са получили или лечение с дарбепоедин алфа за достигане на таргетно ниво на хемоглобина 13 g/dL или плацебо (вж. точка 4.4). Проучването не е постигнало основната цел да демонстрира намаляване на риска от смъртност независимо от причината, сърдечносъдова заболяемост или краен стадий на бъбречно заболяване. Анализ на отделните компоненти на of the composite endpoints showed the following HR (95% CI): смърт 1,05 (0,92, 1,21), инсулт 1,92 (1,38, 2,68), конгестивна сърдечна недостатъчност (CHF) 0,89 (0,74, 1,08), миокарден инфаркт (MI) 0,96 (0,75, 1,23), хоспитализация поради миокардна исхемия 0,84 (0,55, 1,27), краен стадий на бъбречно заболяване 1,02 (0,87, 1,18).

Извършени са сборни *post-hoc* анализи на клинични проучвания с ESAs при пациенти с ХБН (които са на диализа, не са на диализа, имат или нямат диабет). Наблюдавана е тенденция към повишен риск от обща смъртност, сърдечносъдови и мозъчносъдови събития, свързани с по-високи кумулативни дози ESA, независимо от наличието или отсъствието на диабет или диализа (вж. точки 4.2 и 4.4).

5.2 Фармакокинетични свойства

Интравенозен път на приложение

Измерването на еритропоетин след многократно интравенозно приложение показва, че полуживотът на протеина в здрави доброволци е приблизително 4 часа и донякъде по-продължителен полуживот при пациенти с бъбречна недостатъчност – около 5 часа. При деца е докладван полуживот от приблизително 6 часа .

Подкожен път на приложение

Нивата на серумен еритропоетин, инжектиран подкожно, са значително по-ниски от нивата, получени при интравенозно инжектиране. Нивата се повишават бавно и достигат пик между 12 и 18 часа, след прилагането. Стойността на пика е винаги под тази на пика, получен при интравенозно инжектиране (приблизително 1/20 от стойността).

Не се наблюдава акумулиране: нивата остават постоянни, независимо дали са определени 24 часа след първата инжекция или 24 часа след последната инжекция.

Полуживотът на еритропоетин след подкожно инжектиране е трудно да се определи и е оценен около 24 часа. Бионаличността на подкожно инжектирания еритропоетин е много по-ниска от тази на при интравенозно инжектирания лекарствен продукт и е приблизително 20%.

5.3 Предклинични данни за безопасност

По време на някои предклинични токсикологични проучвания при кучета и плъхове, но не при маймуни, лечението с еритропоетин бе свързано с субклинична фиброза на костния мозък (фиброзата на костния мозък е познато усложнение на хроничната бъбречна недостатъчност при хората и може да се свърже с вторична хиперфункция на паратироидната жлеза или неизвестни фактори). Тези инциденти с костно-мозъчна фиброза не се увеличават при изследване на хемодиализни пациенти, които са лекувани с еритропоетин в продължение на 3 години, в сравнение с подобрена контролна група пациенти на диализа, които не са били лекувани с еритропоетин.

Проучвания при животни показват, че когато еритропоетин се прилага в 20 пъти по-висока доза от препоръчителната седмична доза за човек, това води до намаляване на ембрионалното тегло, забавена осификация и повишена смъртност при зародишите. Тези изменения се обясняват като вторични от намалено телесното тегло на майчиния организъм.

При тестове за мутагенност в бактериални и еукариотни (от бозайник) клетъчни култури и *in vivo* микроядрен тест с мишки, еритропоетин не показва никакви изменения. Продължителни изследвания за канцерогенност не са провеждани. Съобщенията в литературата за това дали еритропоетин играе важна ключова роля като фактор при пролиферацията на тумори са противоречиви. Тези доклади са на базата на *in vitro* находки, получени за човешки туморни проби, но са с неопределена важност за клиничната ситуация.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Динатриев фосфат дихидрат
Натриев дихидроген фосфат дихидрат
Натриев хлорид
Калциев хлорид дихидрат
Полисорбат 20
Глицин
Левцин
Изолевцин
Треонин
Глутаминова киселина
Фенилаланин
Вода за инжекции
Натриев хидроксид (за коригиране на рН)
Хлороводородна киселина (за коригиране на рН)

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

30 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

За целите на амбулаторната употреба пациентът може да извади продукта от хладилника и да го съхранява на стайна температура (не по-висока от 25°C) еднократно за период от най-много 3 дни.

6.5 Данни за опаковката

0,9 ml разтвор в предварително напълнена спринцовка от стъкло тип I, с фиксирана инжекционна игла от стомана и бутало с PTFE покритие, със или без предпазител за иглата.

Всяка опаковка съдържа 1 или 6 предварително напълнени спринцовки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Инструкции за работа със Retacrit:

1. След изваждането на една от спринцовките от блистер-опаковката, проверете дали лекарственият разтвор е бистър, прозрачен и практически без никакви видими частички.
2. Предпазителят се отстранява от инжекционната игла и въздухът се изгонва от спринцовката и иглата като спринцовката трябва да се държи във вертикално положение и буталото внимателно да се натиска нагоре.
3. Спринцовката вече може да бъде използвана.

Retacrit не трябва да се използва ако:

- запечатването на блистера е счупено или опаковка е повредена по какъвто и да е начин
- течността е оцветена или ако можете да видите плуващи частички в нея
- някаква течност е изтекла от предварително напълнената спринцовка или видимо се наблюдава конденз в запечатания блистер
- опаковката е била замразена по случайност

Този лекарствен продукт е предназначен единствено за еднократна употреба.

Да не се разклаща.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Hospira UK Limited
Horizon
Honey Lane
Hurley
Maidenhead
SL6 6RJ
Великобритания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/431/005 предварително напълнена спринцовка

EU/1/07/431/006 предварително напълнена спринцовка
EU/1/07/431/030 предварително напълнена спринцовка с предпазител за иглата
EU/1/07/431/031 предварително напълнена спринцовка с предпазител за иглата

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

Дата на първо разрешаване: 18 декември 2007 г.
Дата на последно подновяване: 15 ноември 2012 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Retacrit 4 000 IU/0,4 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 предварително напълнена спринцовка с 0,4 ml инжекционен разтвор съдържа 4 000 международни единици (IU) епоетин зета* (epoetin zeta*) (рекомбинантен човешки еритропоетин). Разтворът съдържа 10 000 IU епоетин зета на ml.

* Произведен чрез рекомбинантна ДНК технология в клетъчна линия от яйчник на китайски хамстер (СНО).

Помощно вещество с известно действие:

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 0,20 мг фенилаланин.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка.
Бистър, безцветен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

- Лечение на симптоматична анемия, свързана с хронична бъбречна недостатъчност (ХБН) при възрастни и педиатрични пациенти:
 - Лечение на анемия, свързана с хронична бъбречна недостатъчност при педиатрични и възрастни пациенти на хемодиализа и възрастни пациенти на перитонеална диализа (вж. точка 4.4).
 - Лечение на тежка анемия от бъбречен произход, придружавана от клинични симптоми при възрастни пациенти с бъбречна недостатъчност, които още не са подложени на диализа (вж. точка 4.4).
- Лечение на анемия и редуциране на необходимостта от трансфузия при възрастни пациенти, подложени на химиотерапия за солидни тумори, злокачествен лимфом или мултиплен миелом и с риск от трансфузия, преценени въз основа на общия статус на пациента (напр. сърдечно-съдов статус, анемия, датираща преди началото на хемотерапията).
- Retacrit може да се използва за увеличаване на добива автоложна кръв от пациентите, включени в програма за предоперативно кръводаряване. Употребата му при това показание трябва да бъде съобразена със съобщенията за повишен риск от тромбоемболични явления. Лечението трябва да се прилага само при пациенти с умерена анемия (без железен дефицит), при условие, че планираната голяма хирургическа интервенция изисква трансфузия на голям обем кръв (4 или повече единици кръв за жени и/или 5 или повече единици за мъже), а кръво-консервиращи процедури не са възможни или са недостатъчни.
- Retacrit може да се използва за намаляване на експозицията при преливане на алогенна кръв на възрастни пациенти без железен дефицит, преди голяма елективна ортопедична операция, при които има голям риск от хемотрансфузионни усложнения. Употребата трябва да бъде ограничена предимно при пациенти с умерена анемия (Hb 10-13 g/dl), които не са

били поставени на предходно даряване по автоложна програма, и очаквана умерена кръвозагуба (900 до 1 800 ml).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Retacrit трябва да се започне под наблюдението на лекари с опит в лечението на пациенти с по-горните показания.

Дозировка

Лечение на симптоматична анемия при възрастни и педиатрични пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Retacrit трябва да се прилага подкожно или интравенозно.

Целевата концентрация на хемоглобина е между 10 и 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l) с изключение на педиатрични пациенти, при които концентрацията трябва да бъде между 9,5 и 11 g/dl (5,9-6,8 mmol/l). Не трябва да се превишава горната граница на таргетната хемоглобинова концентрация.

Симптомите и последствията на анемията могат да варират в зависимост от възрастта, пола и цялостното влияние на заболяването върху продължителността и качеството на живот; необходима е лекарска оценка на клиничния ход и състоянието на всеки отделен пациент. Retacrit трябва да се прилага подкожно или интравенозно с цел повишаване на хемоглобина до не повече от 12 g/dl (7,5 mmol/l). Поради интраиндивидуална вариабилност е възможно понякога да се наблюдават отделни стойности на хемоглобина за даден пациент над или под желаното ниво. Вариабилността на хемоглобина трябва да се овладява чрез контролиране на дозата, като таргетния диапазон за стойностите на хемоглобина е 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Трябва да се избягва поддържане на нива на хемоглобина над 12 g/dl; указания за съответно адаптиране на дозата, когато нивата на хемоглобина надхвърлят 12 g/dl (7,5 mmol/l), са дадени по-долу. Трябва да се избягва повишение на хемоглобина с над 2 g/dl (1,25 mmol/l) за период от четири седмици. Ако това се случи, трябва да се извърши съответно адаптиране на дозата според указанията.

Пациентите трябва да се наблюдават внимателно, за да е сигурно, че се използва най-ниската одобрена ефективна доза на Retacrit за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията, като същевременно се поддържа концентрация на хемоглобина по-ниска или равна на 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Необходимо е внимание при повишаване на дозата на Retacrit при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност. При пациенти, при които хемоглобинът се повлиява слабо от Retacrit, трябва да се помисли за алтернативни обяснения на слабия отговор (вж. точки 4.4 и 5.1).

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност и клинично установен исхемична болест на сърцето или конгестивна сърдечна недостатъчност, поддържаната хемоглобинова концентрация не трябва да превишава горната граница на целевата хемоглобинова концентрация.

Възрастни пациенти на хемодиализа

Retacrit трябва да се прилага подкожно или интравенозно.

Лечението се разделя на два етапа:

1. Коригираща фаза: 50 IU/kg 3 пъти седмично. Когато е необходимо коригиране на дозата, това трябва да се извърши постепенно за поне четири седмици. Всеки път увеличаването или намаляването на дозата трябва да бъде с 25 IU/kg 3 пъти седмично.
2. Поддържаща фаза: Адаптирането на дозата, с цел да се поддържат стойности на хемоглобина (Hb) на желаното ниво от 10 до 12 g/dl (6,2 - 7,5 mmol/l). Общата препоръчителна седмична доза, е между 75 и 300 IU/kg.

От получените клинични данни може да се заключи, че при пациенти с много ниско първоначално ниво на хемоглобин (< 6 g/dl or < 3,75 mmol/l), може да са необходими по-високи поддържащи дози, отколкото при пациенти, при които първоначално анемията е била не толкова тежка (Hb > 8 g/dl или > 5 mmol/l).

Педиатрични пациенти на хемодиализа

Лечението се разделя на два етапа:

1. Коригираща фаза: 50 IU/kg, 3 пъти седмично, интравенозен път на приложение. Когато е необходима корекция на дозата, това трябва да се извърши постепенно, с увеличаване на дозата с 25 IU/kg, 3 пъти седмично, на интервали от поне 4 седмици, докато се постигне желаният резултат.
2. Поддържаща фаза: Адаптиране на дозата, с цел да се поддържат стойности на хемоглобина (Hb) в кръвта, на желаното ниво от 9,5 до 11 g/dl (5,9-6,8 mmol/l).

Обикновено деца и юноши с тегло под 30 kg се нуждаят от по-висока поддържаща доза, отколкото възрастни и деца с тегло над 30 kg.. Следните поддържащи дози са наблюдавани при клинични изпитвания след 6 месечно лечение:

Тегло (kg)	Доза (IU/kg, прилагана 3 пъти седмично)	
	Медиана	Обикновена поддържаща доза
< 10	100	75-150
10-30	75	60-150
> 30	33	30-100

От наличните клинични данни може да се заключи, че пациенти с много ниско първоначално ниво на хемоглобин (< 6,8 g/dl or < 4,25 mmol/l), може да се нуждаят от по-високи поддържащи дози, отколкото пациенти с по-висока първоначална стойност на хемоглобина (> 6,8 g/dl или > 4,25 mmol/l).

Възрастни пациенти на перитониална диализа

Retacrit трябва да се прилага подкожно или интравенозно.

Лечението се разделя на два етапа:

1. Коригираща фаза: Начална доза от 50 IU/kg 2 пъти седмично.
2. Поддържаща фаза: Адаптиране на дозата, с цел да се поддържат стойности на хемоглобина (Hb) в кръвта, на желаното ниво от 10 до 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l); поддържаща доза между 25 и 50 IU/kg, 2 пъти седмично, в две еднакви инжекции.

Възрастни пациенти с бъбречна недостатъчност, които още не са подложени на диализа

Retacrit трябва да се прилага подкожно или интравенозно.

Лечението се разделя на два етапа:

1. Коригираща фаза: Начална доза от 50 IU/kg 3 пъти седмично, последван от увеличаване на дозата с 25 IU/kg (3 пъти седмично), докато се постигне желаният резултат (увеличаването на дозата трябва да се извърши за поне 4 седмици).
2. Поддържаща фаза: По време на поддържащата фаза, Retacrit може да се прилага 3 пъти седмично, както и, в случай на подкожно приложение, веднъж седмично или веднъж на всеки 2 седмици. Необходимо е подходящо адаптиране на дозата и дозовите интервали, с цел да се поддържат стойности на хемоглобина (Hb) в кръвта на желаното ниво от 10 и 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l). Удължените дозови интервали може да изискват повишаване на дозата.

Максималната доза не трябва да превишава 150 IU/kg 3 пъти седмично, 240 IU/kg (до максимум 20 000 IU) веднъж седмично или 480 IU/kg (до максимум 40 000 IU) веднъж на всеки две седмици.

Лечение на пациенти с анемия, индуцирана от химиотерапия

Retacrit трябва да се прилага подкожно при пациенти с анемия (т.е. концентрация на хемоглобин ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)). Симптомите и последствията на анемията могат да варират в зависимост от възрастта, пола и цялостното влияние на заболяването върху продължителността и качеството на живот; необходима е лекарска оценка на клиничния ход и състоянието на всеки отделен пациент.

Поради интраиндивидуална вариабилност е възможно понякога да се наблюдават отделни стойности на хемоглобина за даден пациент над и под желаното ниво. Вариабилността на хемоглобина трябва да се овладява чрез контролиране на дозата, като таргетния диапазон за стойностите на хемоглобина е 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l). Трябва да се избягва поддържане на нива на хемоглобина над 12 g/dl (7,5 mmol/l); указания за съответно адаптиране на дозата, когато нивата на хемоглобина надхвърлят 12 g/dl (7,5 mmol/l), са дадени по-долу.

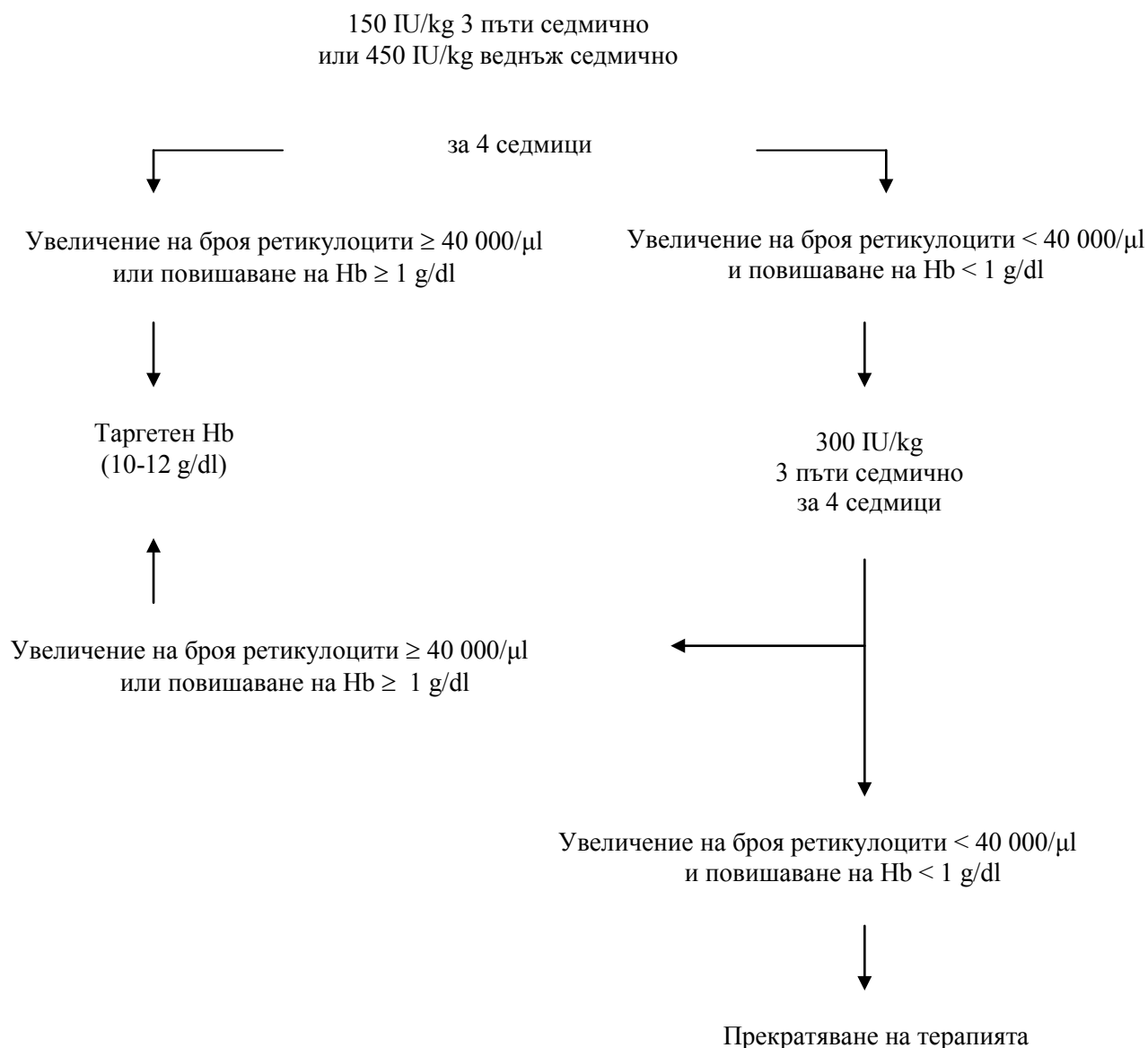
Пациентите трябва да се наблюдават внимателно, за да е сигурно, че се използва най-ниската одобрена доза на Retacrit за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията.

Retacrit лечението трябва да продължи до месец след края на химиотерапията.

Първоначалната доза е 150 IU/kg, прилагана подкожно, 3 пъти седмично. Като алтернативен вариант, Retacrit може да бъде инжектирано с първоначална доза 450 IU/kg, подкожно, веднъж седмично.

Ако хемоглобинът се увеличи с най-малко 1 g/dl (0,62 mmol/l) или броят ретикулоцитите е повишен $\geq 40\ 000$ клетки/ μ l над основната стойност след 4 седмици от започване на лечението, дозата трябва да се задържи на 150 IU/kg, 3 пъти седмично или 450 IU/kg, веднъж седмично. Ако стойността на хемоглобина се увеличи с < 1 g/dl ($< 0,62$ mmol/l) и броят на ретикулоцитите нарасне с $< 40\ 000$ клетки/ μ l над основната стойност, дозата трябва да се увеличи на 300 IU/kg, 3 пъти седмично. Ако след 4 допълнителни седмици на лечение при доза 300 IU/kg, 3 пъти седмично, хемоглобинът се увеличи с ≥ 1 g/dl (0,62 mmol/l) или броят на ретикулоцитите е нараснал до $\geq 40\ 000$ клетки/ μ l, дозата трябва да се задържи на 300 IU/kg, 3 пъти седмично. Обаче, ако все пак хемоглобинът нарасне с < 1 g/dl ($< 0,62$ mmol/l) и броят на ретикулоцитите нарасне до $< 40\ 000$ клетки/ μ l, над основната стойност, отговорът към лекарството е незадоволителен и лечението трябва да се прекрати.

Препоръчаната схема на прилагане е представена на следната диаграма:



Когато целта на лечението за отделен пациент е постигната, дозата следва да се намали с 25 до 50% с цел подържане на хемоглобина на това ниво. Следва да се обмисли подходящо титриране на дозата.

Адаптиране на дозата

При степен на нарастване на хемоглобина за едномесечно лечение $> 2 \text{ g/dl}$ ($> 1,25 \text{ mmol/l}$), дозата на Retacrit трябва да се намали с около 25-50%. Ако нивото на хемоглобин превишава 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), прекратете лечението, докато то се понижи до 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$) или по-ниско и след това подновете лечението със Retacrit с доза 25% по-ниска от предхождащата доза.

Лечение на хирургични пациенти включени в програма за автоложно кръвопреливане

Retacrit трябва да се прилага интравенозно.

По време на кръводаряване Retacrit трябва да се инжектира след завършване на процедурата по кръводаряване.

Пациенти с лека степен на анемия (хематокрит: 33-39%), нуждаещи се от предварително депониране на ≥ 4 единици кръв, трябва да бъдат лекувани със Retacrit в доза 600 IU/kg (kg телесна маса), 2 пъти седмично, в продължение на 3 седмици преди операцията.

Всички пациенти, лекувани със Retacrit, трябва да получават адекватна добавка желязо (напр. дневна доза от 200 mg елементарно желязо, приемана перорално), докато трае курса на лечение. Добавянето на желязо трябва да започне колкото е възможно по-рано, дори и няколко седмици преди да започне предварителното депониране на автоложна кръв (автоложна хемотрансфузия), с цел да се постигне голям запас от желязо преди да започне лечението със Retacrit.

Лечение на възрастни пациенти, планирани за голяма елективна ортопедична операция:

Retacrit трябва да се прилага подкожно.

Доза от 600 IU/kg телесно тегло трябва да се прилага веднъж седмично за три седмици (дни 21-ви, 14-ти и 7-ми) преди операцията и в деня на операцията (ден 0). Когато се налага периода преди операцията да се съкрати на по-малко от три седмици, трябва да се приложи доза от 300 IU/kg телесно тегло дневно в 10 последователни дни преди операцията, в деня на операцията и 4 дни непосредствено след нея. Ако при провеждане на хематологични изследвания в предоперативния период хемоглобинът достигне ниво от 15 g/dl или повече, приложението на Retacrit трябва да се прекрати и да не се прилагат следващи дози .

Железеният дефицит трябва да бъде лекуван преди започване на лечението с Retacrit. В допълнение, по време на курса на лечение с Retacrit, всички пациенти, трябва да получават допълнително адекватно количество желязо (напр. 200 mg елементарно желязо перорално дневно). Ако е възможно, приемът на желязо трябва да започне преди началото на лечението с Retacrit, за да се постигне задоволителен железен запас.

Начин на приложение

Интравенозно инжектиране

Дозата трябва да се въвежда за не по-малко от 1-5 минути, в зависимост от общата доза. При пациенти на хемодиализа болус инжекция може да се въведе по време на диализната процедура, чрез подходящ венозен вход на диализната линия. Като алтернативен вариант, инжекцията може да се приложи в края на диализата посредством фистулната игла, последвано от 10 ml разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%), за да се промие тръбичката и да се осигури пълното въвеждане на лекарство в кръвообращението.

По-бавно инжектиране е за предпочитане при пациенти, при които се наблюдават нежелани реакции със грипоподобни симптоми.

Retacrit не трябва да се въвежда чрез интравенозна инфузия или да се смесва с други лекарствени продукти (вж. точка 6.2).

Подкожно инжектиране

Максималният обем от 1 ml за едно място на инжектиране, обикновено не трябва да се превишава. В случай на по-големи обеми, трябва да се избера повече от едно място на

инжектиране.

Инжекциите се поставят в крайниците или в предната коремна стена.

За указания относно работата с лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- Пациенти, с придобита (чиста) аплазия на еритроцитите (ПАЕ/PRCA) в следствие на лечение с някакъв еритропоетин, не трябва да приемат Retacrit или какъвто и да е друг еритропоетин (вж. точка 4.4).
- Неконтролирана хипотония
- При показание „увеличаване добива от автоложна кръв“: миокарден инфаркт или инсулт, получени в месеца преди лечението, нестабилна ангина пекторис, повишен риск от дълбока венозна тромбоза, като анамнеза за предишно венозно тромбоемболично заболяване.
- При показание за голяма елективна ортопедична операция: тежка коронарна, периферна артериална, каротидна или церебрална васкуларна болест, включително пациенти със скорошен миокарден инфаркт или церебрален васкуларен инцидент.
- Пациенти, които по каквато и да е причина не могат да получат адекватна антитромботична профилактика.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Обща информация

Както при всички пациенти получаващи еритропоетин, кръвното налягане може да се повиши по време на лечението със Retacrit. Кръвното налягане трябва да се следи отблизо и да се контролира адекватно при всички пациенти, които преди това не са лекувани с епоетин, както и при пациенти с предишно епоетиново лечение преди, в началото и по време на лечението със Retacrit. Може да се наложи да се добави лечение или да се увеличат лекарствата за високо кръвно. Ако кръвното налягане не може да се контролира, лечението със Retacrit трябва да се преустанови.

Retacrit трябва да се прилага с повишено внимание при наличие на епилепсия и хронична чернодробна недостатъчност.

При лечение с еритропоетин е възможно да се наблюдава умерено дозозависимо повишаване (в нормални граници) на броя на тромбоцитите. Това отзвучава в хода на продължителното лечение. Препоръчва се, броят на тромбоцитите да се следи редовно през първите 8 седмици от лечението.

Всички останали случаи на анемия (дефицит на желязо, хемолиза, загуба на кръв, дефицит на витамин В₁₂ или фолиева киселина) трябва да бъдат взети под внимание и лекувани преди началото и по време на лечението със Retacrit. В повечето случаи количеството на серумния феритин (*желязо-съдържащ ензим*), се понижава едновременно с повишаването на хематокрита. С цел да се осигури оптимален отговор на действието на еритропоетин е необходимо да се осигури адекватен запас от желязо:

- Препоръчва се перорално приемане на добавки желязо, напр. 200-300 mg дневно (100-200 mg дневно за педиатрични пациенти), за пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, при които серумното ниво на феритин е под 100 ng/ml
- Перорален железен заместител 200-300 mg на ден се препоръчва за всички онкологични

пациенти, при които насищането с трансферитин е под 20%

Всички тези допълнителни фактори на анемия също трябва внимателно да бъдат обмислени, когато се решава дали да се увеличи дозата от еритропоетин при онкологични пациенти .

Парадоксалното намаляване на хемоглобина и развиването на тежка анемия, свързана с ниски нива на ретикулоцитите, изискват прекъсване на лечението с епоетин и извършване на изследване за анти-еритропоетинови антитела. Докладвани са случаи на пациенти с хепатит С, лекувани с интерферон и рибавирин, при които едновременно са използвани епоетини. Епоетините не са утвърдени при лечението на анемия, свързана с хепатит С.

За да се подобри възможността за проследяване на средствата, стимулиращи еритропоезата (ESA), името на предписаното средство трябва да бъде ясно записано в досието на пациента.

Трябва винаги да се прилагат добрите практики за кръвни манипулации преди, по време на и малко след операцията.

Пациенти, планирани за големи елективни ортопедични оперативни интервенции

При пациенти, планирани за големи елективни ортопедични оперативни интервенции, причината за анемията трябва се установи и лекува по възможност преди началото на лечението с Retacrit.

Тромботичните събития могат да представляват риск за тази популация и тази възможност трябва да се прецени внимателно срещу очакваната полза от лечението.

Пациентите трябва да получат адекватна анти тромботична профилактика, тъй като могат да се появят тромботични и съдови събития при хирургични пациенти, особено при тези с подлежащо сърдечно-съдово заболяване. В допълнение, трябва да се вземат специални предпазни мерки при пациенти с предразположение за развитие на тромбоза на дълбоките вени (DVT). Освен това, при пациенти с изходен хемоглобин > 13 g/dl, не може да се изключи възможността лечението с Retacrit да е свързано с повишен риск от постоперативни тромботични/съдови събития. По тази причина той не трябва да се използва при пациенти с изходен хемоглобин > 13 g/dl.

Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Концентрация на хемоглобина

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, поддържаната концентрация на хемоглобина не трябва да надвишава горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, препоръчана в точка 4.2. При клинични проучвания е наблюдаван повишен риск от смърт, сериозни сърдечно-съдови събития или мозъчно-съдови събития, включително инсулт, при прилагане на ESA за постигане на ниво на хемоглобина над 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Контролирани клинични проучвания не са показали значима полза от прилагането на епоетини, когато концентрацията на хемоглобина е повишена над нивата, необходими за постигане на контрол върху симптомите на анемията и с цел избягване на трансфузия на кръв.

Нивото на хемоглобин трябва да се измерва редовно, докато се постигнат стабилни стойности и периодично след това да се следи. Стойността на повишаване на хемоглобина трябва да бъде приблизително 1 g/dl (0,62 mmol/l) на месец и не трябва да превишава 2 g/dl (1,25 mmol/l) на месец, за да се минимизира рискът от развитие или влошаване на хипертония

Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, лекувани със Retacrit, приложен подкожно, трябва да бъдат наблюдавани редовно за загуба на ефикасност, определена като липсващ или намален отговор на лечението със Retacrit при пациенти, които преди са се повлиявали от

такава терапия.

Възможно е някои пациенти, с по-удължени интервали на дозиране (по-рядко от веднъж седмично) на епоетин, да не могат да поддържат адекватни нива на хемоглобин (виж точка 5.1) и може да се нуждаят от увеличаване на дозата на епоетин. Нивата на хемоглобина трябва да се проследяват редовно.

Необходимо е внимание при повишаване на дозата на Retacrit при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, тъй като е възможно високите кумулативни дози епоетин да са свързани с повишен риск от смъртност, сериозни сърдечносъдови и мозъчносъдови събития. При пациенти със слабо повлияване на хемоглобина от епоетин, трябва да се помисли за алтернативни обяснения на слабия отговор (вж. точки 4.2 и 5.1).

Ако лечението с еритропоетин не предизвика желаната ответна реакция, това предполага бързо да се потърсят причините за това. Като такива могат да се разгледат: дефицит на желязо, фолиева киселина или витамин В₁₂, интоксикация с алуминий, инфекции по време на лечението, възпалителни или травматични епизоди, загуба на кръв, хемолиза, както и фиброза на костния мозък от всякакъв е вид.

Много рядко са докладвани случаи на ПАЕ, медирана от антитела при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, при които еритропоетин е въвеждан чрез подкожно инжектиране. При пациенти, при които се развива внезапна липса на ефикасност, характеризирана с понижаване на хемоглобина (1-2 g/dl на месец) и повишена нужда от кръвопреливане, броят на ретикулоцитите трябва да бъде определен и типичните причини за липсата на ответна реакция (напр. дефицит на желязо, фолиева киселина или витамин В₁₂, алуминиева интоксикация, инфекция или възпаление, загуба на кръв и/или хемолиза) да бъдат изследвани. Ако никой от посочените случаи не се установи, трябва да бъде обмислено изследване на костният мозък за диагноза ПАЕ.

Ако диагнозата е развитие на ПАЕ, лечението със Retacrit трябва незабавно да бъде прекратено и да се направят тестове за еритропоетинови антитела. Пациентите не трябва да сменят лекарствения продукт с друг, тъй като антиеритропоетиновите антитела кръстосано реагират с други еритропоетини. Други случаи на ПАЕ трябва да се отхвърлят и да се приложи подходящо лечение.

Препоръчва се редовно следене на броя на ретикулоцитите, за да се открие и предотврати възможна поява на неефикасност на лекарството при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност.

Хиперкалемия (високо ниво на К⁺ в кръвната плазма) бе наблюдавана при единични случаи. При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, лечение на анемия може да доведе до увеличаване на апетита и приемането на повече калий и протеини. Предписанието за диализа може да бъде адаптирано периодично, за да се поддържа нивото на урея, креатинин и калий в желаните граници. При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност серумните електролити трябва да бъдат наблюдавани. Ако се установят високи (или покачващи се) нива на серумния калий, трябва да се обмисли евентуално спиране на лечението с еритропоетин, докато се овладее хиперкалемията.

Често изискване по време на курса на лечение с еритропоетин е увеличаването на дозата на хепарин по време на хемодиализа, като резултат от повишаване на хематокрита. Възможно е запушване на диализната система, ако хепаринизацията не е оптимална.

На база на получената информация до днешна дата, лечението на анемия с еритропоетин при възрастни пациенти с бъбречна недостатъчност, които не са още на диализа, не води до

ускоряване на прогресия на бъбречната недостатъчност.

Възрастни онкологични пациенти със симптоматична анемия, провеждащи химиотерапия

При пациенти с рак, подложени на хемотерапия, трябва да се вземе по внимание 2-3 седмично забавяне между инжектирането на еритропоетин и появата на индуцирани от еритропоетина еритроцити, когато се преценява дали Retacrit терапията е подходяща (пациент с риск от належащо кръвопреливане).

Нивата на хемоглобин трябва да бъдат отчитани непрекъснато, докато се постигне стабилна стойност и да се измерват периодично след това. Ако стойността на увеличение на хемоглобина превиши 2 g/dl (1,25 mmol/l) на месец или хемоглобиновото ниво надвиши 12 g/dl (7,5 mmol/l), коригирането на дозата отбелязано в т. 4.2 трябва да се извърши без изменения, за да се минимизира риска от тромботични събития (вж. точка 4.2).

Тъй като се наблюдава повишаване на честотата на тромботични съдови инциденти (ТСИ) при пациенти с рак, получаващи еритропоетини, (вж. точка 4.8), този риск внимателно трябва да се обмисли и претегли спрямо възможните положителни резултати от лечението (със Retacrit), особено при онкологични пациенти, при които рискът от тромботични съдови инциденти е особено висок, като пациенти с високо наднормено тегло и пациенти с предишна анамнеза за ТСИ (напр. дълбоко венозна тромбоза или пулмонален емболизъм).

Възрастни хирургични пациенти в програма за автоложно кръвопреливане

Всички специални предупреждения и предпазни мерки, свързани с програмата за автоложна трансфузия, особено рутинната смяна на обема на лекарствения продукт, трябва стриктно да се съблюдават.

Потенциално развитие на туморни образувания

Епоетините са растежни фактори, които основно стимулират образуването на еритроцити. Рецептори за еритропоетин могат да бъдат експресирани на повърхността на различни видове ракови клетки. Както при всички растежни фактори, трябва да се вземе под внимание възможността епоетините да стимулират развитието на някакъв тип злокачествени образувания. При няколко контролирани проучвания лечението с епоетини не показва подобрене в общата преживяемост или намаляване на риска от прогресия на тумора при пациенти с анемия, свързана с рак.

Няколко контролирани клинични изпитвания, при които епоетини са прилагани на пациенти с различни често срещани тумори, включително сквамозен карцином на главата и шията, рак на белия дроб и рак на гърдата, показват необяснимо висока смъртност.

При контролирани клинични проучвания прилагането на епоетин алфа и други стимулиращи еритропоезата средства (ESAs) са довели до:

- съкратено време за прогресия на тумора при пациенти с авансирал карцином на главата и шията, подложени на лъчелечение, при прилагане с цел постигане на таргетно ниво на хемоглобин по-високо от 14 g/dl (8,7 mmol/l),
- скъсяване на общата преживяемост и повишаване на смъртността поради прогресия на заболяването към четвъртия месец при пациенти с метастатичен карцином на гърдата, подложени на химиотерапия, при прилагане с цел постигане на таргетно ниво на хемоглобин 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l),
- повишаване на риска от смърт, при прилагане с цел постигане на таргетно ниво на хемоглобин 12 g/dl (7,5 mmol/l), при пациенти с активна неоплазма, които не са подложени нито на химио-, нито на лъчетерапия. ESAs не са показани за употреба при

тази популация пациенти.

Предвид изложеното по-горе в някои клинични случаи кръвопреливането трябва да бъде предпочитан метод на лечение за корекция на анемия при пациенти с раково заболяване. Решението за прилагане на рекомбинантни еритропоетини следва да се основава на оценка на съотношението полза-риск с участието на отделния пациент и като се вземе под внимание специфичният клиничен контекст. Факторите, които трябва да бъдат разгледани, включват вида на тумора и неговия стадий, степента на анемия, вероятната продължителност на живот, околната среда, в която се лекува пациентът и предпочитанията му (вж. точка 5.1)

Този лекарствен продукт съдържа фенилаланин, който може да е вреден за пациенти с фенилкетонурия.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Няма доказателства, че лечението с еритропоетин изменя метаболизма на други лекарствени продукти.

Обаче, тъй като циклоспорин се свързва с червените кръвни клетки, то има голяма потенциална вероятност от взаимодействие с други лекарствени продукти. Ако еритропоетин се прилага едновременно с циклоспорин, нивото на циклоспорин в кръвта трябва да се изследва и да се коригира дозата циклоспорин, с повишаване на хематокрита.

Няма данни, показващи взаимодействие между епоетин алфа и G-CSF или GM-CSF по отношение на хематологичната диференциация или пролиферация на проби от туморна биопсия *in vitro*.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

До момента няма адекватни и добре контролирани проучвания при бременни жени. Изследвания с животни показват репродуктивна токсичност. (вж. точка 5.3). Не е известно дали екзогенен епоетин зета се екскретира в кърмата при хора. Следователно, еритропоетин трябва да бъде използван по време на кърмене и бременност само ако потенциалната полза от лечението надвишава потенциалния риск за зародиша.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Retacrit няма или има незначително влияние върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Данните от клинични проучвания със Retacrit съблюдават профила за безопасност на други разрешени за употреба еритропоетини. Базирано на резултатите от клиничните изпитвания с други разрешени за употреба еритропоетини, при приблизително 8% от пациентите лекувани с еритропоетин се очаква да получат нежелани реакции. Нежелателни лекарствени реакции по време на лечението с еритропоетин са наблюдавани предимно при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност или злокачествени тумори. Тези нежелани реакции най-често са доза-зависимо повишено кръвно налягане и главоболие. Може да възникне хипертонична криза със симптоми, подобни на енцефалопатия. Особено внимание трябва да се обърне на появата на

внезапно пронизващо наподобяващо мигрена главоболие като възможен предупредителен сигнал.

Наблюдавана е конгестия на дихателните пътища, която включва събития на конгестия на горните дихателни пътища, назална конгестия и назофарингит, при проучвания с удължен интервал на дозиране, при възрастни пациенти с бъбречна недостатъчност, които все още не са подложени на диализа.

Има съобщения за тромботични/съдови събития, като миокардна исхемия, миокарден инфаркт, мозъчно-съдови инциденти (мозъчен кръвоизлив и мозъчен инфаркт), преходни исхемични атаки, тромбоза на дълбоките вени, артериална тромбоза, белодробна емболия, аневризми, тромбоза на ретината, както и тромбозирание в изкуствен бъбрек при пациенти, получаващи продукти, съдържащи еритропоетин.

Антитяло-медирана еритробластопения (PRCA) се съобщава след месеци до години лечение с епоетин алфа. При повечето от тези пациенти са наблюдавани антитела срещу еритропоетините (вж. точка 4.3 и 4.4).

Таблично представяне на нежеланите реакции

В тази част нежеланите лекарствени реакции са дефинирани както следва: много чести (>1/10); чести (>1/100 до <1/10); нечести (>1/1 000 до <1/100); редки (>1/10 000 до <1/1 000); много редки (<1/10 000), с неизвестна честота (честотата не може да бъде оценена от наличните данни).

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Честотата може да варира в зависимост от показанието.

СОК	Честота	НЛР
Нарушения на кръвта и лимфната система	много редки	тромбоцитоза (вж. точка 4.4)
	неизвестна честота	антитяло-медирана еритробластопения (PRCA)
Нарушения на имунната система	редки	реакции на свръхчувствителност
	много редки	анафилактична реакция
Нарушения на нервната система	много чести	замаяност (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
		главоболие (пациенти с ракови заболявания)
	чести	инсулт
		замаяност (пациенти с ракови заболявания))
		главоболие (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
нечести	мозъчен кръвоизлив	

	неизвестна честота	мозъчен инфаркт
		хипертонична енцефалопатия
		преходни исхемични атаки
Нарушения на очите	неизвестна честота	тромбоза на ретината
Сърдечни нарушения	неизвестна честота	миокарден инфаркт
		миокардна исхемия
Съдови нарушения	чести	тромбоза на дълбоките вени (пациенти с ракови заболявания)
		повишено кръвно налягане
	неизвестна честота	аневризми
		артериална тромбоза
		тромбоза на дълбоките вени (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
		хипертонична криза
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	чести	белодробна емболия (пациенти с ракови заболявания)
	нечести	конгестия на дихателните пътища
	неизвестна честота	белодробна емболия (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	чести	неспецифични кожни обриви
	много редки	ангиоедем
	Неизвестна честота	Пруритус
Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителната тъкан	много чести	болки в ставите (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
	чести	болки в ставите (пациенти с ракови заболявания)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	много чести	грипоподобни симптоми (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
		усещане за слабост (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
		уморяемост (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
	чести	грипоподобни симптоми (пациенти с ракови заболявания)
		чувство на слабост (пациенти с

		ракови заболявания)
		уморяемост (пациенти с ракови заболявания)
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	чести	тромбозиране в изкуствен бъбрек

Възрастни и педиатрични пациенти на хемодиализа, възрастни пациенти на перитонеална диализа и възрастни пациенти с бъбречна недостатъчност, които още не са подложени на диализа

Най-честата нежелана лекарствена реакция при лечение с епоетин алфа е доза-зависимо повишаване на кръвното налягане или влошаване на вече съществуваща хипертония. Това повишаване на кръвното налягане може да бъде лекувано с лекарствени продукти. Освен това се препоръчва проследяване на кръвното налягане, особено в началото на лечението. При отделни пациенти с нормално или ниско кръвно налягане са наблюдавани също и следните реакции: хипертонична криза със симптоми подобни на енцефалопатия (напр. главоболие и състояние на обърканост) и генерализирани тонично-клонични гърчове, изискващи незабавен преглед от лекар и интензивни медицински грижи. Особено внимание трябва да се обърне на внезапно пронизващо главоболие, наподобяващо мигрена, като възможен предупредителен сигнал.

Възможно е да възникнат шънтови тромбози, особено при пациенти с тенденция към хипотония или чиито артерио-венозни фистули показват усложнения (напр. стенози, аневризми и др.). Ранния преглед на шънта и профилактика на тромбозата чрез приложение на ацетилсалицилова киселина, например, се препоръчва при тези пациенти.

Възрастни онкологично болни пациенти със симптоматична анемия, на химиотерапия

Възможно е да възникне хипертония при пациенти, лекувани с епоетин алфа. Следователно нивото на хемоглобина и кръвното налягане трябва да бъдат внимателно проследявани.

Увеличаване на броя на тромбо-вакуларните събития (вж. точка 4.4 и 4.8 - Общи) се наблюдава при пациенти, получаващи продукти, съдържащи еритропоетин.

Хирургични пациенти

Независимо от лечението с еритропоетин, е възможна поява на тромботични и сърдечносъдови явления при хирургични пациенти със подлежащо сърдечносъдово заболяване, следващо повтаряща се флеботомия. Следователно обмяна на рутинен обем – кръв трябва да се извършва за такива пациенти.

При пациенти с изходен хемоглобин > 13 g/dl, не може да се изключи възможността, лечението с Retacrit да е свързано с повишен риск от постоперативни тромботични/съдови събития.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Терапевтичните възможности на еритропоетина са изключително големи. Предозиране с еритропоетин може да предизвика ефекти, които подсилват фармакологичния ефект на хормона. Флеботомия може да бъде извършена, ако се наблюдават изключително високи нива на хемоглобин. При необходимост, трябва да бъдат осигурени допълнителни поддържащи грижи.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други антианемични препарати, еритропоетин
АТС код: B03XA01

Retacrit е биоподобен лекарствен продукт. Подробна информация е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

Фармакодинамични ефекти

Еритропоетин е гликопротеин, фактор стимулиращ митозата и диференциращ хормон, който участва при формирането на еритроцитите от техните прекурсори – стволовите клетки в костния мозък.

Молекулната маса на еритропоетина е 32 000 – 40 000 Далтона. Протеиновата част на молекулата заема около 58% от общата молекулна маса и се състои от 165 аминокиселини. Четирите въглехидратни вериги са свързани към протеиновата част, чрез три N-гликозидни връзки и една O-гликозидна връзка. Епоетин зета е идентичен по своя аминокиселинен състав и въглехидратно съдържание с ендегенния човешки еритропоетин, който е изолиран от урината на анемични пациенти.

Биологичната ефикасност на еритропоетина е демонстрирана в множество модели върху животни *in vivo* (нормален и анемичен плъх, полицитемична мишка). След прилагането на еритропоетин, броят на еритроцитите, стойността на хемоглобина (Hb), броят на ретикулоцитите и количеството на инкорпорирания ⁵⁹Fe се увеличават.

Наблюдавано бе повишено инкорпориране на ³H-тимидин в еритроидни ядрени клетки от далак *in vitro* (клетъчна култура от далак на мишка), след инкубиране с еритропоетин. С помощта на клетъчни култури от човешки костно-мозъчни, може да се покаже, че еритропоетин стимулира специфично еритропоезата и не оказва влияние върху левкопоезата. Цитотоксична активност на еритропоетин върху клетки на костен мозък не е наблюдавана.

Подобно на други кръвотворни растежни фактори, еритропоетин показва *in vivo* стимулиращо действие върху човешки ендотелни клетки.

Възрастни пациенти с бъбречна недостатъчност, които все още не са подложени на диализа

В 2 проучвания с удължен интервал на дозиране на еритропоетин (3 пъти седмично, веднъж седмично, веднъж на всеки 2 седмици и веднъж на всеки 4 седмици) някои пациенти с по-дълги дозови интервали не са поддържали адекватни нива на хемоглобин и са достигнали нива на хемоглобин, дефинирани в протокола като критерий за отпадане (0% в групата с интервал на дозиране веднъж седмично, 3,7% в групата с дозиране веднъж на всеки 2 седмици и 3,3% в групата с дозиране веднъж на всеки 4 седмици).

Клинична ефикасност и безопасност

721 онкологични пациенти, получаващи не-платинова хемотерапия, бяха включени в три плацебо – контролирани изследвания, 389 пациенти с хематологични злокачествени заболявания (221 рецидивиращ миелом, 144 не-ходжкинови лимфоми (non-Hodgkin's) и 24 други хематологични злокачествени заболявания) и 332 с солидни тумори (172 с тумор на гърдата, 64 гинекологични, 23 белодробни, 22 простатни, 21 стомашно-чревни и 30 с друг вид тумори). 2 697 онкологични пациенти, получаващи не-платинова химиотерапия, 1 895 със солидни тумори (683 с тумор на гърдата, 260 белодробни, 174 гинекологични, 300 стомашно-чревни и 478 с друг вид тумори) и 802 с хематологични злокачествени заболявания, бяха включени в две големи, отворени проучвания.

При едно проспективно, рандомизирано двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване, включващо 375 анемични пациенти, с разновидни не-миелоидни злокачествени заболявания, получаващи не-платинова химиотерапия, се забеляза значително редуциране на свързаните с анемия усложнения (напр. изтощение, понижена енергичност и активност). Получените стойности са получени на базата на следните инструменти и скали: обща скала за Функционална оценка на противоракова терапия - анемия (Functional assessment of Cancer Therapy-Anaemia (FACT-An)), FACT-An скала за уморяемост, както и Онкологична линейна аналогова скала (Cancer Linear Analogue Scale (CLAS)). Други две, по-малки, рандомизирани, плацебо контролирани изпитвания, не показват значително подобрене в качеството на жизнените параметри по скала EORTC-QLQ-C30 или съответно CLAS скала.

Еритропоетин е растежен фактор, който преди всичко стимулира образуването на еритроцити. Еритропоетинови рецептори могат да бъдат експресирани на повърхността на различни видове ракови клетки.

Преживяемостта и прогресията на тумора са изпитвани при пет големи контролирани проучвания, обхващащи общо 2 833 пациенти, от които четири са двойно-слепи плацебо контролирани и едно – отворено проучване. В проучванията са включени или пациенти, лекувани с химиотерапия (две проучвания), или са използвани популации пациенти, при които не са показани стимулиращи еритропоетин средства: анемия при пациенти с ракови заболявания, които не са на лечение с химиотерапия и пациенти с карцином на главата и шията, подложени на лъчелечение. Таргетното ниво на хемоглобин при две от проучванията е $> 13 \text{ g/dl}$; при останалите три проучвания - $12-14 \text{ g/dl}$. При отвореното проучване не е установена разлика по отношение на общата преживяемост между пациентите, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин и контролите. При четирите плацебо контролирани проучвания коефициентът на риск за общата преживяемост е в диапазона между 1,25 и 2,47 в полза на контролите. Тези проучвания показват стабилна, необяснима, статистически значима свръхсмъртност при пациенти с анемия, свързана с различни често срещани ракови заболявания, които получават рекомбинантен човешки еритропоетин в сравнение с контролите. Резултатът за обща преживяемост при проучванията не може да бъде обяснен задоволително с разликите в честотата на тромбоза и свързаните усложнения между пациентите, получавали рекомбинантен човешки еритропоетин, и тези от контролната група.

Направен е и систематичен обзор, обхващащ над 9 000 пациенти с ракови заболявания от общо 57 клинични проучвания. В резултат на мета-анализа на данните за обща преживяемост точката на коефициент на риск е оценена на 1,08 в полза на контролите (95% ДИ: 0,99, 1,18; 42 проучвания и 8 167 пациенти). Наблюдаван е повишен относителен риск от тромбоемболични събития (RR 1,67, 95% ДИ: 1,35, 2,06, 35 проучвания и 6 769 пациенти) при пациенти, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин. Съществува повишен риск за тромбоемболични събития при пациенти с ракови заболявания, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин и не може да бъде изключен негативен ефект върху общата преживяемост. Не е ясно до каква степен тези резултати могат да се отнасят за прилагането на рекомбинантен човешки еритропоетин при пациенти с неоплазми, които са на лечение с химиотерапия, с цел постигане

на таргетно ниво на хемоглобина под 13 g/dl, тъй като обзорните данни включват малко на брой пациенти с такива характеристики.

Направени са също и анализи на данните на ниво пациент при повече от 13 900 раково болни пациенти (химио-, радио-, химио-радио- терапия или без лечение), участващи в 53 контролирани клинични проучвания, включващи различни епоетини. Мета-анализа на данните за обща преживяемост извежда приближено съотношение за опасност от 1.06 в полза на контролите (95% CI: 1.00, 1.12; 53 проучвания и 13 933 пациенти) а при пациенти с рак, получаващи химиотерапия общото отношение на опасност от преживяемост беше 1.04 (95% CI: 0.97, 1.11; 38 проучвания и 10 441 пациенти). Мета-анализите показват също така идентично чувствително увеличен относителен риск от тромбоемболични прояви при пациенти с рак, получаващи рекомбинантен човешки еритропоетин (вж. точка 4.4).

В рандомизирано двойно-сляпо плацебо контролирано проучване на 4 038 пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, които не са на диализа и имат диабет тип 2 и ниво на хемоглобина ≤ 11 g/dL, пациентите са получили или лечение с дарбепоедин алфа за достигане на таргетно ниво на хемоглобина 13 g/dL или плацебо (вж. точка 4.4). Проучването не е постигнало основната цел да демонстрира намаляване на риска от смъртност независимо от причината, сърдечносъдова заболяемост или краен стадий на бъбречно заболяване. Анализ на отделните компоненти на of the composite endpoints showed the following HR (95% CI): смърт 1,05 (0,92, 1,21), инсулт 1,92 (1,38, 2,68), конгестивна сърдечна недостатъчност (CHF) 0,89 (0,74, 1,08), миокарден инфаркт (MI) 0,96 (0,75, 1,23), хоспитализация поради миокардна исхемия 0,84 (0,55, 1,27), краен стадий на бъбречно заболяване 1,02 (0,87, 1,18).

Извършени са сборни *post-hoc* анализи на клинични проучвания с ESAs при пациенти с ХБН (които са на диализа, не са на диализа, имат или нямат диабет). Наблюдавана е тенденция към повишен риск от обща смъртност, сърдечносъдови и мозъчносъдови събития, свързани с по-високи кумулативни дози ESA, независимо от наличието или отсъствието на диабет или диализа (вж. точки 4.2 и 4.4).

5.2 Фармакокинетични свойства

Интравенозен път на приложение

Измерването на еритропоетин след многократно интравенозно приложение показва, че полуживотът на протеина в здрави доброволци е приблизително 4 часа и донякъде по-продължителен полуживот при пациенти с бъбречна недостатъчност – около 5 часа. При деца е докладван полуживот от приблизително 6 часа .

Подкожен път на приложение

Нивата на серумен еритропоетин, инжектиран подкожно, са значително по-ниски от нивата, получени при интравенозно инжектиране. Нивата се повишават бавно и достигат пик между 12 и 18 часа, след прилагането. Стойността на пика е винаги под тази на пика, получен при интравенозно инжектиране (приблизително 1/20 от стойността).

Не се наблюдава акумулиране: нивата остават постоянни, независимо дали са определени 24 часа след първата инжекция или 24 часа след последната инжекция.

Полуживотът на еритропоетин след подкожно инжектиране е трудно да се определи и е оценен около 24 часа. Бионаличността на подкожно инжектирания еритропоетин е много по-ниска от тази при интравенозно инжектирания лекарствен продукт и е приблизително 20%.

5.3 Предклинични данни за безопасност

По време на някои предклинични токсикологични проучвания при кучета и плъхове, но не при маймуни, лечението с еритропоетин бе свързано с субклинична фиброза на костния мозък (фиброзата на костния мозък е познато усложнение на хроничната бъбречна недостатъчност при хората и може да се свърже с вторична хиперфункция на паратироидната жлеза или неизвестни фактори). Тези инциденти с костно-мозъчна фиброза не се увеличават при изследване на хемодиализни пациенти, които са лекувани с еритропоетин в продължение на 3 години, в сравнение с подобрена контролна група пациенти на диализа, които не са били лекувани с еритропоетин.

Проучвания при животни показват, че когато еритропоетин се прилага в 20 пъти по-висока доза от препоръчителната седмична доза за човек, това води до намаляване на ембрионалното тегло, забавена осификация и повишена смъртност при зародишите. Тези изменения се обясняват като вторични от намаленото телесно тегло на майчиния организъм.

При тестове за мутагенност в бактериални и еукариотни (от бозайник) клетъчни култури и *in vivo* микроядрен тест с мишки, еритропоетин не показва никакви изменения. Продължителни изследвания за канцерогенност не са провеждани. Съобщенията в литературата за това дали еритропоетин играе важна ключова роля като фактор при пролиферацията на тумори са противоречиви. Тези доклади са на базата на *in vitro* находки, получени за човешки туморни проби, но са с неопределена важност за клиничната ситуация.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Динатриев фосфат дихидрат
Натриев дихидроген фосфат дихидрат
Натриев хлорид
Калциев хлорид дихидрат
Полисорбат 20
Глицин
Левцин
Изолевцин
Треонин
Глутаминова киселина
Фенилаланин
Вода за инжекции
Натриев хидроксид (за коригиране на рН)
Хлороводородна киселина (за коригиране на рН)

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

30 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се

предпази от светлина.

За целите на амбулаторната употреба пациентът може да извади продукта от хладилника и да го съхранява на стайна температура (не по-висока от 25°C) еднократно за период от най-много 3 дни.

6.5 Данни за опаковката

0,4 ml разтвор в предварително напълнена спринцовка от стъкло тип I, с фиксирана инжекционна игла от стомана и бутало с PTFE покритие, със или без предпазител за иглата.

Всяка опаковка съдържа 1 или 6 предварително напълнени спринцовки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Инструкции за работа със Retacrit:

1. След изваждането на една от спринцовките от блистер-опаковката, проверете дали лекарственият разтвор е бистър, прозрачен и практически без никакви видими частички.
2. Предпазителят се отстранява от инжекционната игла и въздухът се изгонва от спринцовката и иглата като спринцовката трябва да се държи във вертикално положение и буталото внимателно да се натиска нагоре.
3. Спринцовката вече може да бъде използвана.

Retacrit не трябва да се използва ако:

- запечатването на блистера е счупено или опаковка е повредена по какъвто и да е начин
- течността е оцветена или ако можете да видите плуващи частички в нея
- някаква течност е изтекла от предварително напълнената спринцовка или видимо се наблюдава конденз в запечатания блистер
- опаковката е била замразена по случайност

Този лекарствен продукт е предназначен единствено за еднократна употреба.

Да не се разклаща.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Hospira UK Limited
Horizon
Honey Lane
Hurley
Maidenhead
SL6 6RJ
Великобритания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/431/007 предварително напълнена спринцовка

EU/1/07/431/008 предварително напълнена спринцовка

EU/1/07/431/032 предварително напълнена спринцовка с предпазител за иглата
EU/1/07/431/033 предварително напълнена спринцовка с предпазител за иглата

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

Дата на първо разрешаване: 18 декември 2007 г.

Дата на последно подновяване: 15 ноември 2012 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Retacrit 5 000 IU/0,5 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 предварително напълнена спринцовка с 0,5 ml инжекционен разтвор съдържа 5 000 международни единици (IU) епоетин зета* (epoetin zeta*) (рекомбинантен човешки еритропоетин). Разтворът съдържа 10 000 IU епоетин зета на ml.

* Произведен чрез рекомбинантна ДНК технология в клетъчна линия от яйчник на китайски хамстер (CHO).

Помощно вещество с известно действие:

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 0,25 мг фенилаланин.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка.
Бистър, безцветен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

- Лечение на симптоматична анемия, свързана с хронична бъбречна недостатъчност (ХБН) при възрастни и педиатрични пациенти:
 - Лечение на анемия, свързана с хронична бъбречна недостатъчност при педиатрични и възрастни пациенти на хемодиализа и възрастни пациенти на перитонеална диализа (вж. точка 4.4).
 - Лечение на тежка анемия от бъбречен произход, придружавана от клинични симптоми при възрастни пациенти с бъбречна недостатъчност, които още не са подложени на диализа (вж. точка 4.4).
- Лечение на анемия и редуциране на необходимостта от трансфузия при възрастни пациенти, подложени на химиотерапия за солидни тумори, злокачествен лимфом или мултиплен миелом и с риск от трансфузия, преценени въз основа на общия статус на пациента (напр. сърдечно-съдов статус, анемия, датираща преди началото на хемотерапията).
- Retacrit може да се използва за увеличаване на добива автоложна кръв от пациентите, включени в програма за предоперативно кръводаряване. Употребата му при това показание трябва да бъде съобразена със съобщенията за повишен риск от тромбоемболични явления. Лечението трябва да се прилага само при пациенти с умерена анемия (без железен дефицит), при условие, че планираната голяма хирургическа интервенция изисква трансфузия на голям обем кръв (4 или повече единици кръв за жени и/или 5 или повече единици за мъже), а кръво-консервиращи процедури не са възможни или са недостатъчни.
- Retacrit може да се използва за намаляване на експозицията при преливане на алогенна кръв на възрастни пациенти без железен дефицит, преди голяма елективна ортопедична операция, при които има голям риск от хемотрансфузионни усложнения. Употребата трябва да бъде ограничена предимно при пациенти с умерена анемия (Hb 10-13 g/dl), които не са

били поставени напредходно даряване по автоложна програма, и очаквана умерена кръвозагуба (900 до 1 800 ml).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Retacrit трябва да се започне под наблюдението на лекари с опит в лечението на пациенти с по-горните показания.

Дозировка

Лечение на симптоматична анемия при възрастни и педиатрични пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Retacrit трябва да се прилага подкожно или интравенозно.

Целевата концентрация на хемоглобина е между 10 и 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l) с изключение на педиатрични пациенти, при които концентрацията трябва да бъде между 9,5 и 11 g/dl (5,9-6,8 mmol/l). Не трябва да се превишава горната граница на таргетната хемоглобинова концентрация.

Симптомите и последствията на анемията могат да варират в зависимост от възрастта, пола и цялостното влияние на заболяването върху продължителността и качеството на живот; необходима е лекарска оценка на клиничния ход и състоянието на всеки отделен пациент. Retacrit трябва да се прилага подкожно или интравенозно с цел повишаване на хемоглобина до не повече от 12 g/dl (7,5 mmol/l). Поради интраиндивидуална вариабилност е възможно понякога да се наблюдават отделни стойности на хемоглобина за даден пациент над или под желаното ниво. Вариабилността на хемоглобина трябва да се овладява чрез контролиране на дозата, като таргетния диапазон за стойностите на хемоглобина е 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Трябва да се избягва поддържане на нива на хемоглобина над 12 g/dl; указания за съответно адаптиране на дозата, когато нивата на хемоглобина надхвърлят 12 g/dl (7,5 mmol/l), са дадени по-долу. Трябва да се избягва повишение на хемоглобина с над 2 g/dl (1,25 mmol/l) за период от четири седмици. Ако това се случи, трябва да се извърши съответно адаптиране на дозата според указанията.

Пациентите трябва да се наблюдават внимателно, за да е сигурно, че се използва най-ниската одобрена ефективна доза на Retacrit за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията, като същевременно се поддържа концентрация на хемоглобина по-ниска или равна на 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Необходимо е внимание при повишаване на дозата на Retacrit при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност. При пациенти, при които хемоглобинът се повлиява слабо от Retacrit, трябва да се помисли за алтернативни обяснения на слабия отговор (вж. точки 4.4 и 5.1).

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност и клинично установен исхемична болест на сърцето или конгестивна сърдечна недостатъчност, поддържаната хемоглобинова концентрация не трябва да превишава горната граница на целевата хемоглобинова концентрация.

Възрастни пациенти на хемодиализа

Retacrit трябва да се прилага подкожно или интравенозно.

Лечението се разделя на два етапа:

1. Коригираща фаза: 50 IU/kg 3 пъти седмично. Когато е необходимо коригиране на дозата, това трябва да се извърши постепенно за поне четири седмици. Всеки път увеличаването или намаляването на дозата трябва да бъде с 25 IU/kg 3 пъти седмично.
2. Поддържаща фаза: Адаптирането на дозата, с цел да се поддържат стойности на хемоглобина (Hb) на желаното ниво от 10 до 12 g/dl (6,2 - 7,5 mmol/l). Общата препоръчителна седмична доза, е между 75 и 300 IU/kg.

От получените клинични данни може да се заключи, че при пациенти с много ниско първоначално ниво на хемоглобин (< 6 g/dl or < 3,75 mmol/l), може да са необходими по-високи поддържащи дози, отколкото при пациенти, при които първоначално анемията е била не толкова тежка (Hb > 8 g/dl или > 5 mmol/l).

Педиатрични пациенти на хемодиализа

Лечението се разделя на два етапа:

1. Коригираща фаза: 50 IU/kg, 3 пъти седмично, интравенозен път на приложение. Когато е необходима корекция на дозата, това трябва да се извърши постепенно, с увеличаване на дозата с 25 IU/kg, 3 пъти седмично, на интервали от поне 4 седмици, докато се постигне желаният резултат.
2. Поддържаща фаза: Адаптиране на дозата, с цел да се поддържат стойности на хемоглобина (Hb) в кръвта, на желаното ниво от 9,5 до 11 g/dl (5,9-6,8 mmol/l).

Обикновено деца и юноши с тегло под 30 kg се нуждаят от по-висока поддържаща доза, отколкото възрастни и деца с тегло над 30 kg.. Следните поддържащи дози са наблюдавани при клинични изпитвания след 6 месечно лечение:

Тегло (kg)	Доза (IU/kg, прилагана 3 пъти седмично)	
	Медиана	Обикновена поддържаща доза
< 10	100	75-150
10-30	75	60-150
> 30	33	30-100

От наличните клинични данни може да се заключи, че пациенти с много ниско първоначално ниво на хемоглобин (< 6,8 g/dl or < 4,25 mmol/l), може да се нуждаят от по-високи поддържащи дози, отколкото пациенти с по-висока първоначална стойност на хемоглобина (> 6,8 g/dl или > 4,25 mmol/l).

Възрастни пациенти на перитониална диализа

Retacrit трябва да се прилага подкожно или интравенозно.

Лечението се разделя на два етапа:

1. Коригираща фаза: Начална доза от 50 IU/kg 2 пъти седмично.
2. Поддържаща фаза: Адаптиране на дозата, с цел да се поддържат стойности на хемоглобина (Hb) в кръвта, на желаното ниво от 10 до 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l); поддържаща доза между 25 и 50 IU/kg, 2 пъти седмично, в две еднакви инжекции.

Възрастни пациенти с бъбречна недостатъчност, които още не са подложени на диализа

Retacrit трябва да се прилага подкожно или интравенозно.

Лечението се разделя на два етапа:

1. Коригираща фаза: Начална доза от 50 IU/kg 3 пъти седмично, последван от увеличаване на дозата с 25 IU/kg (3 пъти седмично), докато се постигне желаният резултат (увеличаването на дозата трябва да се извърши за поне 4 седмици).
2. Поддържаща фаза: По време на поддържащата фаза, Retacrit може да се прилага 3 пъти седмично, както и, в случай на подкожно приложение, веднъж седмично или веднъж на всеки 2 седмици. Необходимо е подходящо адаптиране на дозата и дозовите интервали, с цел да се поддържат стойности на хемоглобина (Hb) в кръвта на желаното ниво от 10 и 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l). Удължените дозови интервали може да изискват повишаване на дозата.

Максималната доза не трябва да превишава 150 IU/kg 3 пъти седмично, 240 IU/kg (до максимум 20 000 IU) веднъж седмично или 480 IU/kg (до максимум 40 000 IU) веднъж на всеки две седмици.

Лечение на пациенти с анемия, индуцирана от химиотерапия

Retacrit трябва да се прилага подкожно при пациенти с анемия (т.е. концентрация на хемоглобин ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)). Симптомите и последствията на анемията могат да варират в зависимост от възрастта, пола и цялостното влияние на заболяването върху продължителността и качеството на живот; необходима е лекарска оценка на клиничния ход и състоянието на всеки отделен пациент.

Поради интраиндивидуална вариабилност е възможно понякога да се наблюдават отделни стойности на хемоглобина за даден пациент над и под желаното ниво. Вариабилността на хемоглобина трябва да се овладява чрез контролиране на дозата, като таргетния диапазон за стойностите на хемоглобина е 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l). Трябва да се избягва поддържане на нива на хемоглобина над 12 g/dl (7,5 mmol/l); указания за съответно адаптиране на дозата, когато нивата на хемоглобина надхвърлят 12 g/dl (7,5 mmol/l), са дадени по-долу.

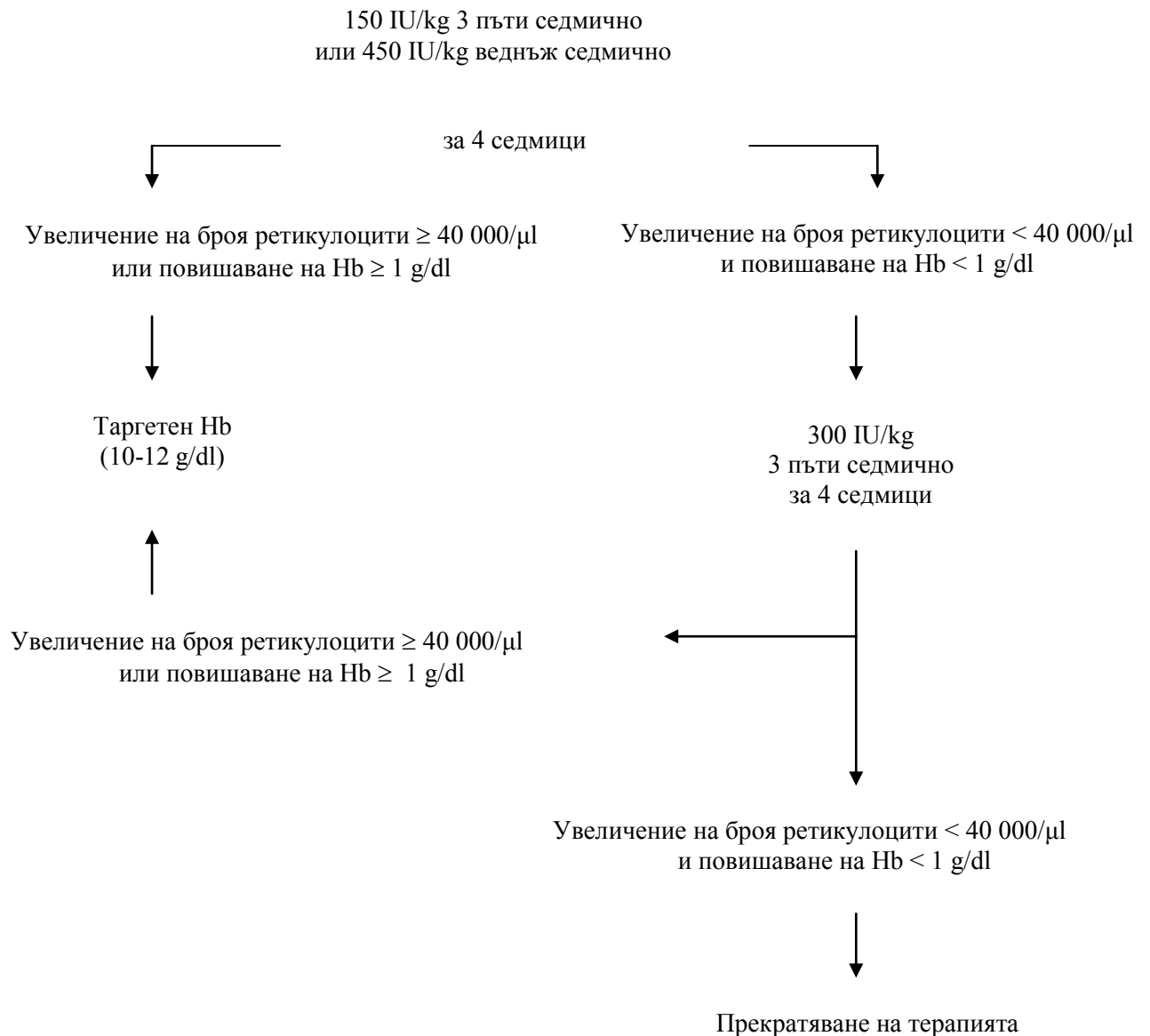
Пациентите трябва да се наблюдават внимателно, за да е сигурно, че се използва най-ниската одобрена доза на Retacrit за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията.

Retacrit лечението трябва да продължи до месец след края на химиотерапията.

Първоначалната доза е 150 IU/kg, прилагана подкожно, 3 пъти седмично. Като алтернативен вариант, Retacrit може да бъде инжектирано с първоначална доза 450 IU/kg, подкожно, веднъж седмично.

Ако хемоглобинът се увеличи с най-малко 1 g/dl (0,62 mmol/l) или броят ретикулоцитите е повишен $\geq 40\ 000$ клетки/ μ l над основната стойност след 4 седмици от започване на лечението, дозата трябва да се задържи на 150 IU/kg, 3 пъти седмично или 450 IU/kg, веднъж седмично. Ако стойността на хемоглобина се увеличи с < 1 g/dl ($< 0,62$ mmol/l) и броят на ретикулоцитите нарасне с $< 40\ 000$ клетки/ μ l над основната стойност, дозата трябва да се увеличи на 300 IU/kg, 3 пъти седмично. Ако след 4 допълнителни седмици на лечение при доза 300 IU/kg, 3 пъти седмично, хемоглобинът се увеличи с ≥ 1 g/dl (0,62 mmol/l) или броят на ретикулоцитите е нараснал до $\geq 40\ 000$ клетки/ μ l, дозата трябва да се задържи на 300 IU/kg, 3 пъти седмично. Обаче, ако все пак хемоглобинът нарасне с < 1 g/dl ($< 0,62$ mmol/l) и броят на ретикулоцитите нарасне до $< 40\ 000$ клетки/ μ l, над основната стойност, отговорът към лекарството е незадоволителен и лечението трябва да се прекрати.

Препоръчаната схема на прилагане е представена на следната диаграма:



Когато целта на лечението за отделен пациент е постигната, дозата следва да се намали с 25 до 50% с цел подържане на хемоглобина на това ниво. Следва да се обмисли подходящо титриране на дозата.

Адаптиране на дозата

При степен на нарастване на хемоглобина за едномесечно лечение $> 2 \text{ g/dl}$ ($> 1,25 \text{ mmol/l}$), дозата на Retacrit трябва да се намали с около 25-50%. Ако нивото на хемоглобин превишава 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), прекратете лечението, докато то се понижи до 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$) или по-ниско и след това подновете лечението със Retacrit с доза 25% по-ниска от предходната доза.

Лечение на хирургични пациенти включени в програма за автоложно кръвопреливане

Retacrit трябва да се прилага интравенозно.

По време на кръводаряване Retacrit трябва да се инжектира след завършване на процедурата по

кръводаряване.

Пациенти с лека степен на анемия (хематокрит: 33-39%), нуждаещи се от предварително депониране на ≥ 4 единици кръв, трябва да бъдат лекувани със Retacrit в доза 600 IU/kg (kg телесна маса), 2 пъти седмично, в продължение на 3 седмици преди операцията.

Всички пациенти, лекувани със Retacrit, трябва да получават адекватна добавка желязо (напр. дневна доза от 200 mg елементарно желязо, приемана перорално), докато трае курса на лечение. Добавянето на желязо трябва да започне колкото е възможно по-рано, дори и няколко седмици преди да започне предварителното депониране на автоложна кръв (автоложна хемотрансфузия), с цел да се постигне голям запас от желязо преди да започне лечението със Retacrit.

Лечение на възрастни пациенти, планирани за голяма елективна ортопедична операция:

Retacrit трябва да се прилага подкожно.

Доза от 600 IU/kg телесно тегло трябва да се прилага веднъж седмично за три седмици (дни 21-ви, 14-ти и 7-ми) преди операцията и в деня на операцията (ден 0). Когато се налага периода преди операцията да се съкрати на по-малко от три седмици, трябва да се приложи доза от 300 IU/kg телесно тегло дневно в 10 последователни дни преди операцията, в деня на операцията и 4 дни непосредствено след нея. Ако при провеждане на хематологични изследвания в предоперативния период хемоглобинът достигне ниво от 15 g/dl или повече, приложението на Retacrit трябва да се прекрати и да не се прилагат следващи дози .

Железеният дефицит трябва да бъде лекуван преди започване на лечението с Retacrit. В допълнение, по време на курса на лечение с Retacrit, всички пациенти трябва да получават допълнително адекватно количество желязо (напр. 200 mg елементарно желязо перорално дневно). Ако е възможно, приемът на желязо трябва да започне преди началото на лечението с Retacrit, за да се постигне задоволителен железен запас.

Начин на приложение

Интравенозно инжектиране

Дозата трябва да се въвежда за не по-малко от 1-5 минути, в зависимост от общата доза. При пациенти на хемодиализа болус инжекция може да се въведе по време на диализната процедура, чрез подходящ венозен вход на диализната линия. Като алтернативен вариант, инжекцията може да се приложи в края на диализата посредством фистулната игла, последвано от 10 ml разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%), за да се промие тръбичката и да се осигури пълното въвеждане на лекарство в кръвообращението.

По-бавно инжектиране е за предпочитане при пациенти, при които се наблюдават нежелани реакции със грипоподобни симптоми.

Retacrit не трябва да се въвежда чрез интравенозна инфузия или да се смесва с други лекарствени продукти (вж. точка 6.2).

Подкожно инжектиране

Максималният обем от 1 ml за едно място на инжектиране, обикновено не трябва да се превишава. В случай на по-големи обеми, трябва да се избера повече от едно място на инжектиране.

Инжекциите се поставят в крайниците или в предната коремна стена.

За указания относно работата с лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Пациенти, с придобита (чиста) аплазия на еритроцитите (ПАЕ/PRCA) в следствие на лечение с някакъв еритропоетин, не трябва да приемат Retacrit или какъвто и да е друг еритропоетин (вж. точка 4.4).
- Неконтролирана хипотония
- При показание „увеличаване добива от автоложна кръв“: миокарден инфаркт или инсулт, получени в месеца преди лечението, нестабилна ангина пекторис, повишен риск от дълбока венозна тромбоза, като анамнеза за предишно венозно тромбоемболично заболяване.
- При показание за голяма елективна ортопедична операция: тежка коронарна, периферна артериална, каротидна или церебрална васкуларна болест, включително пациенти със скорошен миокарден инфаркт или церебрален васкуларен инцидент.
- Пациенти, които по каквато и да е причина не могат да получат адекватна антитромботична профилактика.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Обща информация

Както при всички пациенти получаващи еритропоетин, кръвното налягане може да се повиши по време на лечението със Retacrit. Кръвното налягане трябва да се следи отблизо и да се контролира адекватно при всички пациенти, които преди това не са лекувани с епоетин, както и при пациенти с предишно епоетиново лечение преди, в началото и по време на лечението със Retacrit. Може да се наложи да се добави лечение или да се увеличат лекарствата за високо кръвно. Ако кръвното налягане не може да се контролира, лечението със Retacrit трябва да се преустанови.

Retacrit трябва да се прилага с повишено внимание при наличие на епилепсия и хронична чернодробна недостатъчност.

При лечение с еритропоетин е възможно да се наблюдава умерено дозозависимо повишаване (в нормални граници) на броя на тромбоцитите. Това отзвучава в хода на продължителното лечение. Препоръчва се, броят на тромбоцитите да се следи редовно през първите 8 седмици от лечението.

Всички останали случаи на анемия (дефицит на желязо, хемолиза, загуба на кръв, дефицит на витамин В₁₂ или фолиева киселина) трябва да бъдат взети под внимание и лекувани преди началото и по време на лечението със Retacrit. В повечето случаи количеството на серумния феритин (*желязо-съдържащ ензим*), се понижава едновременно с повишаването на хематокрита. С цел да се осигури оптимален отговор на действието на еритропоетин е необходимо да се осигури адекватен запас от желязо:

- Препоръчва се перорално приемане на добавки желязо, напр. 200-300 mg дневно (100-200 mg дневно за педиатрични пациенти), за пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, при които серумното ниво на феритин е под 100 ng/ml
- Перорален железен заместител 200-300 mg на ден се препоръчва за всички онкологични пациенти, при които насищането с трансферитин е под 20%

Всички тези допълнителни фактори на анемия също трябва внимателно да бъдат обмислени,

когато се решава дали да се увеличи дозата от еритропоетин при онкологични пациенти .

Парадоксалното намаляване на хемоглобина и развиването на тежка анемия, свързана с ниски нива на ретикулоцитите, изискват прекъсване на лечението с епоетин и извършване на изследване за анти-еритропоетинови антитела. Докладвани са случаи на пациенти с хепатит С, лекувани с интерферон и рибавирин, при които едновременно са използвани епоетини. Епоетините не са утвърдени при лечението на анемия, свързана с хепатит С.

За да се подобри възможността за проследяване на средствата, стимулиращи еритропоезата (ESA), името на предписаното средство трябва да бъде ясно записано в досието на пациента.

Трябва винаги да се прилагат добрите практики за кръвни манипулации преди, по време на и малко след операцията.

Пациенти, планирани за големи елективни ортопедични оперативни интервенции

При пациенти, планирани за големи елективни ортопедични оперативни интервенции, причинат за анемията трябва се установи и лекува по възможност преди началото на лечението с Retacrit.

Тромботичните събития могат да представляват риск за тази популация и тази възможност трябва да се прецени внимателно срещу очакваната полза от лечението.

Пациентите трябва да получат адекватна антиромботична профилактика, тъй като могат да се появят тромботични и съдови събития при хирургични пациенти, особено при тези с подлежащо сърдечно-съдово заболяване. В допълнение, трябва да се вземат специални предпазни мерки при пациенти с предразположение за развитие на тромбоза на дълбоките вени (DVT). Освен това, при пациенти с изходен хемоглобин > 13 g/dl, не може да се изключи възможността лечението с Retacrit да е свързано с повишен риск от постоперативни тромботични/съдови събития. По тази причина той не трябва да се използва при пациенти с изходен хемоглобин > 13 g/dl.

Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Концентрация на хемоглобина

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, поддържаната концентрация на хемоглобина не трябва да надвишава горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, препоръчана в точка 4.2. При клинични проучвания е наблюдаван повишен риск от смърт, сериозни сърдечно-съдови събития или мозъчно-съдови събития, включително инсулт, при прилагане на ESA за постигане на ниво на хемоглобина над 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Контролирани клинични проучвания не са показали значима полза от прилагането на епоетини, когато концентрацията на хемоглобина е повишена над нивата, необходими за постигане на контрол върху симптомите на анемията и с цел избягване на трансфузия на кръв.

Нивото на хемоглобин трябва да се измерва редовно, докато се постигнат стабилни стойности и периодично след това да се следи. Стойността на повишаване на хемоглобина трябва да бъде приблизително 1 g/dl (0,62 mmol/l) на месец и не трябва да превишава 2 g/dl (1,25 mmol/l) на месец, за да се минимизира рискът от развитие или влошаване на хипертония

Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, лекувани със Retacrit, приложен подкожно, трябва да бъдат наблюдавани редовно за загуба на ефикасност, определена като липсващ или намален отговор на лечението със Retacrit при пациенти, които преди са се повлиявали от такава терапия.

Възможно е някои пациенти, с по-удължени интервали на дозиране (по-рядко от веднъж

седмично) на епоетин, да не могат да поддържат адекватни нива на хемоглобин (виж точка 5.1) и може да се нуждаят от увеличаване на дозата на епоетин. Нивата на хемоглобина трябва да се проследяват редовно.

Необходимо е внимание при повишаване на дозата на Retacrit при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, тъй като е възможно високите кумулативни дози епоетин да са свързани с повишен риск от смъртност, сериозни сърдечносъдови и мозъчносъдови събития. При пациенти със слабоповлияване на хемоглобина от епоетини, трябва да се помисли за алтернативни обяснения на слабия отговор (вж. точки 4.2 и 5.1)

Ако лечението с еритропоетин не предизвика желаната ответна реакция, това предполага бързо да се потърсят причините за това. Като такива могат да се разгледат: дефицит на желязо, фолиева киселина или витамин В₁₂, интоксикация с алуминий, инфекции по време на лечението, възпалителни или травматични епизоди, загуба на кръв, хемолиза, както и фиброза на костния мозък от всякакъв е вид.

Много рядко са докладвани случаи на ПАЕ, медирана от антитела при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, при които еритропоетин е въведен чрез подкожно инжектиране. При пациенти, при които се развива внезапна липса на ефикасност, характеризирани с понижаване на хемоглобина (1-2 g/dl на месец) и повишена нужда от кръвопреливане, броят на ретикулоцитите трябва да бъде определен и типичните причини за липсата на ответна реакция (напр. дефицит на желязо, фолиева киселина или витамин В₁₂, алуминиева интоксикация, инфекция или възпаление, загуба на кръв и/или хемолиза) да бъдат изследвани. Ако никой от посочените случаи не се установи, трябва да бъде обмислено изследване на костният мозък за диагноза ПАЕ.

Ако диагнозата е развитие на ПАЕ, лечението със Retacrit трябва незабавно да бъде прекратено и да се направят тестове за еритропоетинови антитела. Пациентите не трябва да сменят лекарствения продукт с друг, тъй като антиеритропоетиновите антитела кръстосано реагират с други еритропоетини. Други случаи на ПАЕ трябва да се отхвърлят и да се приложи подходящо лечение.

Препоръчва се редовно следене на броя на ретикулоцитите, за да се открие и предотврати възможна поява на неефикасност на лекарството при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност.

Хиперкалемия (високо ниво на К⁺ в кръвната плазма) бе наблюдавана при единични случаи. При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, лечение на анемия може да доведе до увеличаване на апетита и приемането на повече калий и протеини. Предписанието за диализа може да бъде адаптирано периодично, за да се поддържа нивото на урея, креатинин и калий в желаните граници. При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност серумните електролити трябва да бъдат наблюдавани. Ако се установят високи (или покачващи се) нива на серумния калий, трябва да се обмисли евентуално спиране на лечението с еритропоетин, докато се овладее хиперкалемията.

Често изискване по време на курса на лечение с еритропоетин е увеличаването на дозата на хепарин по време на хемодиализа, като резултат от повишаване на хематокрита. Възможно е запущване на диализната система, ако хепаринизацията не е оптимална.

На база на получената информация до днешна дата, лечението на анемия с еритропоетин при възрастни пациенти с бъбречна недостатъчност, които не са още на диализа, не води до ускоряване на прогресия на бъбречната недостатъчност.

Възрастни онкологични пациенти със симптоматична анемия, провеждащи химиотерапия

При пациенти с рак, подложени на хемотерапия, трябва да се вземе по внимание 2-3 седмично забавяне между инжектирането на еритропоетин и появата на индуцирани от еритропоетина еритроцити, когато се преценява дали Retacrit терапията е подходяща (пациент с риск от належащо кръвопреливане).

Нивата на хемоглобин трябва да бъдат отчитани непрекъснато, докато се постигне стабилна стойност и да се измерват периодично след това. Ако стойността на увеличение на хемоглобина превиши 2 g/dl (1,25 mmol/l) на месец или хемоглобиновото ниво надвиши 12 g/dl (7,5 mmol/l), коригирането на дозата отбелязано в т. 4.2 трябва да се извърши без изменения, за да се минимизира риска от тромботични събития (вж. точка 4.2).

Тъй като се наблюдава повишаване на честотата на тромботични съдови инциденти (ТСИ) при пациенти с рак, получаващи еритропоетини, (вж. точка 4.8), този риск внимателно трябва да се обмисли и претегли спрямо възможните положителни резултати от лечението (със Retacrit), особено при онкологични пациенти, при които рискът от тромботични съдови инциденти е особено висок, като пациенти с високо наднормено тегло и пациенти с предишна анамнеза за ТСИ (напр. дълбоко венозна тромбоза или пулмонален емболизъм).

Възрастни хирургични пациенти в програмата за автоложно кръвопреливане

Всички специални предупреждения и предпазни мерки, свързани с програмата за автоложна трансфузия, особено рутинната смяна на обема на лекарствения продукт, трябва стриктно да се съблюдават.

Потенциално развитие на туморни образувания

Епоетините са растежни фактори, които основно стимулират образуването на еритроцити. Рецептори за еритропоетин могат да бъдат експресирани на повърхността на различни видове ракови клетки. Както при всички растежни фактори, трябва да се вземе под внимание възможността епоетините да стимулират развитието на някакъв тип злокачествени образувания. При няколко контролирани проучвания лечението с епоетини не показва подобрене в общата преживяемост или намаляване на риска от прогресия на тумора при пациенти с анемия, свързана с рак.

Няколко контролирани клинични изпитвания, при които епоетини са прилагани на пациенти с различни често срещани тумори, включително сквамозен карцином на главата и шията, рак на белия дроб и рак на гърдата, показват необяснимо висока смъртност.

При контролирани клинични проучвания прилагането на епоетин алфа и други стимулиращи еритропоезата средства (ESAs) са довели до:

- съкратено време за прогресия на тумора при пациенти с авансирал карцином на главата и шията, подложени на лъчелечение, при прилагане с цел постигане на таргетно ниво на хемоглобин по-високо от 14 g/dl (8,7 mmol/l),
- скъсяване на общата преживяемост и повишаване на смъртността поради прогресия на заболяването към четвъртия месец при пациенти с метастатичен карцином на гърдата, подложени на химиотерапия, при прилагане с цел постигане на таргетно ниво на хемоглобин 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l),
- повишаване на риска от смърт, при прилагане с цел постигане на таргетно ниво на хемоглобин 12 g/dl (7,5 mmol/l), при пациенти с активна неоплазма, които не са подложени нито на химио-, нито на лъчетерапия. ESAs не са показани за употреба при тази популация пациенти.

Предвид изложеното по-горе в някои клинични случаи кръвопреливането трябва да бъде

предпочитан метод на лечение за корекция на анемия при пациенти с раково заболяване. Решението за прилагане на рекомбинантни еритропоетини следва да се основава на оценка на съотношението полза-риск с участието на отделния пациент и като се вземе под внимание специфичният клиничен контекст. Факторите, които трябва да бъдат разгледани, включват вида на тумора и неговия стадий, степента на анемия, вероятната продължителност на живот, околната среда, в която се лекува пациентът и предпочитанията му (вж. точка 5.1)

Този лекарствен продукт съдържа фенилаланин, който може да е вреден за пациенти с фенилкетонурия.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Няма доказателства, че лечението с еритропоетин изменя метаболизма на други лекарствени продукти.

Обаче, тъй като циклоспорин се свързва с червените кръвни клетки, то има голяма потенциална вероятност от взаимодействие с други лекарствени продукти. Ако еритропоетин се прилага едновременно с циклоспорин, нивото на циклоспорин в кръвта трябва да се изследва и да се коригира дозата циклоспорин, с повишаване на хематокрита.

Няма данни, показващи взаимодействие между епоетин алфа и G-CSF или GM-CSF по отношение на хематологичната диференциация или пролиферация на проби от туморна биопсия *in vitro*.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

До момента няма адекватни и добре контролирани проучвания при бременни жени. Изследвания с животни показват репродуктивна токсичност. (вж. точка 5.3). Не е известно дали екзогенен епоетин зета се екскретира в кърмата при хора. Следователно, еритропоетин трябва да бъде използван по време на кърмене и бременност само ако потенциалната полза от лечението надвишава потенциалния риск за зародиша.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Retacrit няма или има незначително влияние върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Данните от клинични проучвания със Retacrit съблюдават профила за безопасност на други разрешени за употреба еритропоетини. Базирано на резултатите от клиничните изпитвания с други разрешени за употреба еритропоетини, при приблизително 8% от пациентите лекувани с еритропоетин се очаква да получат нежелани реакции. Нежелателни лекарствени реакции по време на лечението с еритропоетин са наблюдавани предимно при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност или злокачествени тумори. Тези нежелани реакции най-често са доза-зависимо повишено кръвно налягане и главоболие. Може да възникне хипертонична криза със симптоми, подобни на енцефалопатия. Особено внимание трябва да се обърне на появата на внезапно пронизващо наподобяващо мигрена главоболие като възможен предупредителен сигнал.

Наблюдавана е конгестия на дихателните пътища, която включва събития на конгестия на горните дихателни пътища, назална конгестия и назофарингит, при проучвания с удължен интервал на дозиране, при възрастни пациенти с бъбречна недостатъчност, които все още не са подложени на диализа.

Има съобщения за тромботични/съдови събития, като миокардна исхемия, миокарден инфаркт, мозъчно-съдови инциденти (мозъчен кръвоизлив и мозъчен инфаркт), преходни исхемични атаки, тромбоза на дълбоките вени, артериална тромбоза, белодробна емболия, аневризми, тромбоза на ретината, както и тромбозирание в изкуствен бъбрек при пациенти, получаващи продукти, съдържащи еритропоетин.

Антитяло-медирана еритробластопения (PRCA) се съобщава след месеци до години лечение с епоетин алфа. При повечето от тези пациенти са наблюдавани антитела срещу еритропоетините (вж. точка 4.3 и 4.4).

Таблично представяне на нежеланите реакции

В тази част нежеланите лекарствени реакции са дефинирани както следва: много чести (>1/10); чести (>1/100 до <1/10); нечести (>1/1 000 до <1/100); редки (>1/10 000 до <1/1 000); много редки (<1/10 000), с неизвестна честота (честотата не може да бъде оценена от наличните данни).

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Честотата може да варира в зависимост от показаниято.

СОК	Честота	НЛР
Нарушения на кръвта и лимфната система	много редки	тромбоцитоза (вж. точка 4.4)
	неизвестна честота	антитяло-медирана еритробластопения (PRCA)
Нарушения на имунната система	редки	реакции на свръхчувствителност
	много редки	анафилактична реакция
Нарушения на нервната система	много чести	замаяност (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
		главоболие (пациенти с ракови заболявания)
	чести	инсулт
		замаяност (пациенти с ракови заболявания)
		главоболие (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
	нечести	мозъчен кръвоизлив
неизвестна честота	мозъчен инфаркт	
	хипертонична енцефалопатия	

		преходни исхемични атаки
Нарушения на очите	неизвестна честота	тромбоза на ретината
Сърдечни наущения	неизвестна честота	миокарден инфаркт
		миокардна исхемия
Съдови нарушения	чести	тромбоза на дълбоките вени (пациенти с ракови заболявания)
		повишено кръвно налягане
	неизвестна честота	аневризми
		артериална тромбоза
		тромбоза на дълбоките вени (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
хипертонична криза		
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	чести	белодробна емболия (пациенти с ракови заболявания)
	нечести	конгестия на дихателните пътища
	неизвестна честота	белодробна емболия (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	чести	неспецифични кожни обриви
	много редки	ангиоедем
	Неизвестна честота	Пруритус
Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителната тъкан	много чести	болки в ставите (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
	чести	болки в ставите (пациенти с ракови заболявания)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	много чести	грипоподобни симптоми (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
		усещане за слабост (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
		уморяемост (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
	чести	грипоподобни симптоми (пациенти с ракови заболявания)
		чувство на слабост (пациенти с ракови заболявания)

		уморяемост (пациенти с ракови заболявания)
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	чести	тромбозиране в изкуствен бъбрек

Възрастни и педиатрични пациенти на хемодиализа, възрастни пациенти на перитонеална диализа и възрастни пациенти с бъбречна недостатъчност, които още не са подложени на диализа

Най-честата нежелана лекарствена реакция при лечение с епоетин алфа е доза-зависимо повишаване на кръвното налягане или влошаване на вече съществуваща хипертония. Това повишаване на кръвното налягане може да бъде лекувано с лекарствени продукти. Освен това се препоръчва проследяване на кръвното налягане, особено в началото на лечението. При отделни пациенти с нормално или ниско кръвно налягане са наблюдавани също и следните реакции: хипертонична криза със симптоми подобни на енцефалопатия (напр. главоболие и състояние на обърканост) и генерализирани тонично-клонични гърчове, изискващи незабавен преглед от лекар и интензивни медицински грижи. Особено внимание трябва да се обърне на внезапно пронизващо главоболие, наподобяващо мигрена, като възможен предупредителен сигнал.

Възможно е да възникнат шънтови тромбози, особено при пациенти с тенденция към хипотония или чиито артерио-венозни фистули показват усложнения (напр. стенози, аневризми и др.). Ранния преглед на шънта и профилактика на тромбозата чрез приложение на ацетилсалицилова киселина, например, се препоръчва при тези пациенти.

Възрастни онкологично болни пациенти със симптоматична анемия, на химиотерапия

Възможно е да възникне хипертония при пациенти, лекувани с епоетин алфа. Следователно нивото на хемоглобина и кръвното налягане трябва да бъдат внимателно проследявани.

Увеличаване на броя на тромбо-вакуларните събития (вж. точка 4.4 и 4.8 - Общи) се наблюдава при пациенти, получаващи продукти, съдържащи еритропоетин.

Хирургични пациенти

Независимо от лечението с еритропоетин, е възможна поява на тромботични и сърдечносъдови явления при хирургични пациенти със подлежащо сърдечносъдово заболяване, следващо повтаряща се флеботомия. Следователно обмяна на рутинен обем – кръв трябва да се извършва за такива пациенти.

При пациенти с изходен хемоглобин > 13 g/dl, не може да се изключи възможността, лечението с Retacrit да е свързано с повишен риск от постоперативни тромботични/съдови събития.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Терапевтичните възможности на еритропоетина са изключително големи. Предозиране с еритропоетин може да предизвика ефекти, които подсилват фармакологичния ефект на хормона. Флеботомия може да бъде извършена, ако се наблюдават изключително високи нива на хемоглобин. При необходимост, трябва да бъдат осигурени допълнителни поддържащи грижи.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други антианемични препарати, еритропоетин
АТС код: B03XA01

Retacrit е биоподобен лекарствен продукт. Подробна информация е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

Фармакодинамични ефекти

Еритропоетин е гликопротеин, фактор стимулиращ митозата и диференциращ хормон, който участва при формирането на еритроцитите от техните прекурсори – стволовите клетки в костния мозък.

Молекулната маса на еритропоетина е 32 000 – 40 000 Далтона. Протеиновата част на молекулата заема около 58% от общата молекулна маса и се състои от 165 аминокиселини. Четирите въглехидратни вериги са свързани към протеиновата част, чрез три N-гликозидни връзки и една O-гликозидна връзка. Еритропоетин зета е идентичен по своя аминокиселинен състав и въглехидратно съдържание с ендогенния човешки еритропоетин, който е изолиран от урината на анемични пациенти.

Биологичната ефикасност на еритропоетина е демонстрирана в множество модели върху животни *in vivo* (нормален и анемичен плъх, полицитемична мишка). След прилагането на еритропоетин, броят на еритроцитите, стойността на хемоглобина (Hb), броят на ретикулоцитите и количеството на инкорпорирания ⁵⁹Fe се увеличават.

Наблюдавано бе повишено инкорпориране на ³H-тимидин в еритроидни ядрени клетки от далак *in vitro* (клетъчна култура от далак на мишка), след инкубиране с еритропоетин. С помощта на клетъчни култури от човешки костно-мозъчни, може да се покаже, че еритропоетин стимулира специфично еритропоезата и не оказва влияние върху левкопоезата. Цитотоксична активност на еритропоетин върху клетки на костен мозък не е наблюдавана.

Подобно на други кръвотворни растежни фактори, еритропоетин показва *in vivo* стимулиращо действие върху човешки ендотелни клетки.

Възрастни пациенти с бъбречна недостатъчност, които все още не са подложени на диализа

В 2 проучвания с удължен интервал на дозиране на еритропоетин (3 пъти седмично, веднъж седмично, веднъж на всеки 2 седмици и веднъж на всеки 4 седмици) някои пациенти с по-дълги дозови интервали не са поддържали адекватни нива на хемоглобин и са достигнали нива на хемоглобин, дефинирани в протокола като критерий за отпадане (0% в групата с интервал на дозиране веднъж седмично, 3,7% в групата с дозиране веднъж на всеки 2 седмици и 3,3% в групата с дозиране веднъж на всеки 4 седмици).

Клинична ефикасност и безопасност

721 онкологични пациенти, получаващи не-платинова хемотерапия, бяха включени в три плацебо – контролирани изследвания, 389 пациенти с хематологични злокачествени заболявания (221 рецидивиращ миелом, 144 не-ходжкинови лимфоми (non-Hodgkin's) и 24 други хематологични злокачествени заболявания) и 332 с солидни тумори (172 с тумор на гърдата, 64 гинекологични, 23 белодробни, 22 простатни, 21 стомашно-чревни и 30 с друг вид тумори). 2 697 онкологични пациенти, получаващи не-платинова химиотерапия, 1 895 със солидни тумори (683 с тумор на гърдата, 260 белодробни, 174 гинекологични, 300 стомашно-чревни и 478 с друг вид тумори) и 802 с хематологични злокачествени заболявания, бяха включени в две големи, отворени проучвания.

При едно проспективно, рандомизирано двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване, включващо 375 анемични пациенти, с разновидни не-миелоидни злокачествени заболявания, получаващи не-платинова химиотерапия, се забеляза значително редуциране на свързаните с анемия усложнения (напр. изтощение, понижена енергичност и активност). Получените стойности са получени на базата на следните инструменти и скали: обща скала за Функционална оценка на противоракова терапия - анемия (Functional assessment of Cancer Therapy-Anaemia (FACT-An)), FACT-An скала за уморяемост, както и Онкологична линейна аналогова скала (Cancer Linear Analogue Scale (CLAS)). Други две, по-малки, рандомизирани, плацебо контролирани изпитвания, не показват значително подобрене в качеството на жизнените параметри по скала EORTC-QLQ-C30 или съответно CLAS скала.

Еритропоетин е растежен фактор, който преди всичко стимулира образуването на еритроцити. Еритропоетинови рецептори могат да бъдат експресирани на повърхността на различни видове ракови клетки.

Преживяемостта и прогресията на тумора са изпитвани при пет големи контролирани проучвания, обхващащи общо 2 833 пациенти, от които четири са двойно-слепи плацебо контролирани и едно – отворено проучване. В проучванията са включени или пациенти, лекувани с химиотерапия (две проучвания), или са използвани популации пациенти, при които не са показани стимулиращи еритропоетин средства: анемия при пациенти с ракови заболявания, които не са на лечение с химиотерапия и пациенти с карцином на главата и шията, подложени на лъчелечение. Таргетното ниво на хемоглобин при две от проучванията е $> 13 \text{ g/dl}$; при останалите три проучвания - $12\text{-}14 \text{ g/dl}$. При отвореното проучване не е установена разлика по отношение на общата преживяемост между пациентите, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин и контролите. При четирите плацебо контролирани проучвания коефициентът на риск за общата преживяемост е в диапазона между 1,25 и 2,47 в полза на контролите. Тези проучвания показват стабилна, необяснима, статистически значима свръхсмъртност при пациенти с анемия, свързана с различни често срещани ракови заболявания, които получават рекомбинантен човешки еритропоетин в сравнение с контролите. Резултатът за обща преживяемост при проучванията не може да бъде обяснен задоволително с разликите в честотата на тромбоза и свързаните усложнения между пациентите, получавали рекомбинантен човешки еритропоетин, и тези от контролната група.

Направен е и систематичен обзор, обхващащ над 9 000 пациенти с ракови заболявания от общо 57 клинични проучвания. В резултат на мета-анализа на данните за обща преживяемост точката на коефициент на риск е оценена на 1,08 в полза на контролите (95% ДИ: 0,99, 1,18; 42 проучвания и 8 167 пациенти). Наблюдаван е повишен относителен риск от тромбоемболични събития (RR 1,67, 95% ДИ: 1,35, 2,06, 35 проучвания и 6 769 пациенти) при пациенти, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин. Съществува повишен риск за тромбоемболични събития при пациенти с ракови заболявания, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин и не може да бъде изключен негативен ефект върху общата преживяемост. Не е ясно до каква степен тези резултати могат да се отнасят за прилагането на рекомбинантен човешки еритропоетин при пациенти с неоплазми, които са на лечение с химиотерапия, с цел постигане

на таргетно ниво на хемоглобина под 13 g/dl, тъй като обзорните данни включват малко на брой пациенти с такива характеристики.

Направени са също и анализи на данните на ниво пациент при повече от 13 900 раково болни пациенти (химио-, радио-, химио-радио- терапия или без лечение), участващи в 53 контролирани клинични проучвания, включващи различни епоетини. Мета-анализа на данните за обща преживяемост извежда приближено съотношение за опасност от 1.06 в полза на контролите (95% CI: 1.00, 1.12; 53 проучвания и 13 933 пациенти) а при пациенти с рак, получаващи химиотерапия общото отношение на опасност от преживяемост беше 1.04 (95% CI: 0.97, 1.11; 38 проучвания и 10 441 пациенти). Мета-анализите показват също така идентично чувствително увеличен относителен риск от тромбоемболични прояви при пациенти с рак, получаващи рекомбинантен човешки еритропоетин (вж. точка 4.4).

В рандомизирано двойно-сляпо плацебо контролирано проучване на 4 038 пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, които не са на диализа и имат диабет тип 2 и ниво на хемоглобина ≤ 11 g/dL, пациентите са получили или лечение с дарбепоедин алфа за достигане на таргетно ниво на хемоглобина 13 g/dL или плацебо (вж. точка 4.4). Проучването не е постигнало основната цел да демонстрира намаляване на риска от смъртност независимо от причината, сърдечносъдова заболяемост или краен стадий на бъбречно заболяване. Анализ на отделните компоненти на of the composite endpoints showed the following HR (95% CI): смърт 1,05 (0,92, 1,21), инсулт 1,92 (1,38, 2,68), конгестивна сърдечна недостатъчност (CHF) 0,89 (0,74, 1,08), миокарден инфаркт (MI) 0,96 (0,75, 1,23), хоспитализация поради миокардна исхемия 0,84 (0,55, 1,27), краен стадий на бъбречно заболяване 1,02 (0,87, 1,18).

Извършени са сбарни *post-hoc* анализи на клинични проучвания с ESAs при пациенти с ХБН (които са на диализа, не са на диализа, имат или нямат диабет). Наблюдавана е тенденция към повишен риск от обща смъртност, сърдечносъдови и мозъчносъдови събития, свързани с по-високи кумулативни дози ESA, независимо от наличието или отсъствието на диабет или диализа (вж. точки 4.2 и 4.4).

5.2 Фармакокинетични свойства

Интравенозен път на приложение

Измерването на еритропоетин след многократно интравенозно приложение показва, че полуживотът на протеина в здрави доброволци е приблизително 4 часа и донякъде по-продължителен полуживот при пациенти с бъбречна недостатъчност – около 5 часа. При деца е докладван полуживот от приблизително 6 часа .

Подкожен път на приложение

Нивата на серумен еритропоетин, инжектиран подкожно, са значително по-ниски от нивата, получени при интравенозно инжектиране. Нивата се повишават бавно и достигат пик между 12 и 18 часа, след прилагането. Стойността на пика е винаги под тази на пика, получен при интравенозно инжектиране (приблизително 1/20 от стойността).

Не се наблюдава акумулиране: нивата остават постоянни, независимо дали са определени 24 часа след първата инжекция или 24 часа след последната инжекция.

Полуживотът на еритропоетин след подкожно инжектиране е трудно да се определи и е оценен около 24 часа. Бионаличността на подкожно инжектирания еритропоетин е много по-ниска от тази при интравенозно инжектирания лекарствен продукт и е приблизително 20%.

5.3 Предклинични данни за безопасност

По време на някои предклинични токсикологични проучвания при кучета и плъхове, но не при маймуни, лечението с еритропоетин бе свързано с субклинична фиброза на костния мозък (фиброзата на костния мозък е познато усложнение на хроничната бъбречна недостатъчност при хората и може да се свърже с вторична хиперфункция на паратироидната жлеза или неизвестни фактори). Тези инциденти с костно-мозъчна фиброза не се увеличават при изследване на хемодиализни пациенти, които са лекувани с еритропоетин в продължение на 3 години, в сравнение с подобрена контролна група пациенти на диализа, които не са били лекувани с еритропоетин.

Проучвания при животни показват, че когато еритропоетин се прилага в 20 пъти по-висока доза от препоръчителната седмична доза за човек, това води до намаляване на ембрионалното тегло, забавена осификация и повишена смъртност при зародишите. Тези изменения се обясняват като вторични от намаленото телесно тегло на майчиния организъм.

При тестове за мутагенност в бактериални и еукариотни (от бозайник) клетъчни култури и *in vivo* микроядрен тест с мишки, еритропоетин не показва никакви изменения. Продължителни изследвания за канцерогенност не са провеждани. Съобщенията в литературата за това дали еритропоетин играе важна ключова роля като фактор при пролиферацията на тумори са противоречиви. Тези доклади са на базата на *in vitro* находки, получени за човешки туморни проби, но са с неопределена важност за клиничната ситуация.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Динатриев фосфат дихидрат
Натриев дихидроген фосфат дихидрат
Натриев хлорид
Калциев хлорид дихидрат
Полисорбат 20
Глицин
Левцин
Изолевцин
Треонин
Глутаминова киселина
Фенилаланин
Вода за инжекции
Натриев хидроксид (за коригиране на рН)
Хлороводородна киселина (за коригиране на рН)

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

30 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се

предпази от светлина.

За целите на амбулаторната употреба пациентът може да извади продукта от хладилника и да го съхранява на стайна температура (не по-висока от 25°C) еднократно за период от най-много 3 дни.

6.5 Данни за опаковката

0,5 ml разтвор в предварително напълнена спринцовка от стъкло тип I, с фиксирана инжекционна игла от стомана и бутало с PTFE покритие, със или без предпазител за иглата.

Всяка опаковка съдържа 1 или 6 предварително напълнени спринцовки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Инструкции за работа със Retacrit:

1. След изваждането на една от спринцовките от блистер-опаковката, проверете дали лекарственият разтвор е бистър, прозрачен и практически без никакви видими частички.
2. Предпазителят се отстранява от инжекционната игла и въздухът се изгонва от спринцовката и иглата като спринцовката трябва да се държи във вертикално положение и буталото внимателно да се натиска нагоре.
3. Спринцовката вече може да бъде използвана.

Retacrit не трябва да се използва ако:

- запечатването на блистера е счупено или опаковка е повредена по какъвто и да е начин
- течността е оцветена или ако можете да видите плуващи частички в нея
- някаква течност е изтекла от предварително напълнената спринцовка или видимо се наблюдава конденз в запечатания блистер
- опаковката е била замразена по случайност

Този лекарствен продукт е предназначен единствено за еднократна употреба.

Да не се разклаща.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Hospira UK Limited
Horizon
Honey Lane
Hurley
Maidenhead
SL6 6RJ
Великобритания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/431/009 предварително напълнена спринцовка
EU/1/07/431/010 предварително напълнена спринцовка

EU/1/07/431/034 предварително напълнена спринцовка с предпазител за иглата
EU/1/07/431/035 предварително напълнена спринцовка с предпазител за иглата

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

Дата на първо разрешаване: 18 декември 2007 г.

Дата на последно подновяване: 15 ноември 2012 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Retacrit 6 000 IU/0,6 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 предварително напълнена спринцовка с 0,6 ml инжекционен разтвор съдържа 6 000 международни единици (IU) епоетин зета* (epoetin zeta*) (рекомбинантен човешки еритропоетин). Разтворът съдържа 10 000 IU епоетин зета на ml.

* Произведен чрез рекомбинантна ДНК технология в клетъчна линия от яйчник на китайски хамстер (СНО).

Помощно вещество с известно действие:

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 0,30 мг фенилаланин.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка.
Бистър, безцветен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

- Лечение на симптоматична анемия, свързана с хронична бъбречна недостатъчност (ХБН) при възрастни и педиатрични пациенти:
 - Лечение на анемия, свързана с хронична бъбречна недостатъчност при педиатрични и възрастни пациенти на хемодиализа и възрастни пациенти на перитонеална диализа (вж. точка 4.4).
 - Лечение на тежка анемия от бъбречен произход, придружавана от клинични симптоми при възрастни пациенти с бъбречна недостатъчност, които още не са подложени на диализа (вж. точка 4.4).
- Лечение на анемия и редуциране на необходимостта от трансфузия при възрастни пациенти, подложени на химиотерапия за солидни тумори, злокачествен лимфом или мултиплен миелом и с риск от трансфузия, преценени въз основа на общия статус на пациента (напр. сърдечно-съдов статус, анемия, датираща преди началото на хемотерапията).
- Retacrit може да се използва за увеличаване на добива автоложна кръв от пациентите, включени в програма за предоперативно кръводаряване. Употребата му при това показание трябва да бъде съобразена със съобщенията за повишен риск от тромбоемболични явления. Лечението трябва да се прилага само при пациенти с умерена анемия (без железен дефицит), при условие, че планираната голяма хирургическа интервенция изисква трансфузия на голям обем кръв (4 или повече единици кръв за жени и/или 5 или повече единици за мъже), а кръво-консервиращи процедури не са възможни или са недостатъчни.
- Retacrit може да се използва за намаляване на експозицията при преливане на алогенна кръв на възрастни пациенти без железен дефицит, преди голяма елективна ортопедична операция, при които има голям риск от хемотрансфузионни усложнения. Употребата трябва да бъде ограничена предимно при пациенти с умерена анемия (Hb 10-13 g/dl), които не са

били поставени на предходно дарявяне по автоложна програма, и очаквана умерена кръвозагуба (900 до 1 800 ml).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Retacrit трябва да се започне под наблюдението на лекари с опит в лечението на пациенти с по-горните показания.

Дозировка

Лечение на симптоматична анемия при възрастни и педиатрични пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Retacrit трябва да се прилага подкожно или интравенозно.

Целевата концентрация на хемоглобина е между 10 и 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l) с изключение на педиатрични пациенти, при които концентрацията трябва да бъде между 9,5 и 11 g/dl (5,9-6,8 mmol/l). Не трябва да се превишава горната граница на таргетната хемоглибинова концентрация.

Симптомите и последствията на анемията могат да варират в зависимост от възрастта, пола и цялостното влияние на заболяването върху продължителността и качеството на живот; необходима е лекарска оценка на клиничния ход и състоянието на всеки отделен пациент. Retacrit трябва да се прилага подкожно или интравенозно с цел повишаване на хемоглобина до не повече от 12 g/dl (7,5 mmol/l). Поради интраиндивидуална вариабилност е възможно понякога да се наблюдават отделни стойности на хемоглобина за даден пациент над или под желаното ниво. Вариабилността на хемоглобина трябва да се овладява чрез контролиране на дозата, като таргетния диапазон за стойностите на хемоглобина е 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Трябва да се избягва поддържане на нива на хемоглобина над 12 g/dl; указания за съответно адаптиране на дозата, когато нивата на хемоглобина надхвърлят 12 g/dl (7,5 mmol/l), са дадени по-долу. Трябва да се избягва повишение на хемоглобина с над 2 g/dl (1,25 mmol/l) за период от четири седмици. Ако това се случи, трябва да се извърши съответно адаптиране на дозата според указанията.

Пациентите трябва да се наблюдават внимателно, за да е сигурно, че се използва най-ниската одобрена ефективна доза на Retacrit за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията, като същевременно се поддържа концентрация на хемоглобина по-ниска или равна на 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Необходимо е внимание при повишаване на дозата на Retacrit при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност. При пациенти, при които хемоглобинът се повлиява слабо от Retacrit, трябва да се помисли за алтернативни обяснения на слабия отговор (вж. точки 4.4 и 5.1).

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност и клинично установен исхемична болест на сърцето или конгестивна сърдечна недостатъчност, поддържаната хемоглибинова концентрация не трябва да превишава горната граница на целевата хемоглибинова концентрация.

Възрастни пациенти на хемодиализа

Retacrit трябва да се прилага подкожно или интравенозно.

Лечението се разделя на два етапа:

1. Коригираща фаза: 50 IU/kg 3 пъти седмично. Когато е необходимо коригиране на дозата, това трябва да се извърши постепенно за поне четири седмици. Всеки път увеличаването или намаляването на дозата трябва да бъде с 25 IU/kg 3 пъти седмично.
2. Поддържаща фаза: Адаптирането на дозата, с цел да се поддържат стойности на хемоглобина (Hb) на желаното ниво от 10 до 12 g/dl (6,2 - 7,5 mmol/l). Общата препоръчителна седмична доза, е между 75 и 300 IU/kg.

От получените клинични данни може да се заключи, че при пациенти с много ниско първоначално ниво на хемоглобин (< 6 g/dl or < 3,75 mmol/l), може да са необходими по-високи поддържащи дози, отколкото при пациенти, при които първоначално анемията е била не толкова тежка (Hb > 8 g/dl или > 5 mmol/l).

Педиатрични пациенти на хемодиализа

Лечението се разделя на два етапа:

1. Коригираща фаза: 50 IU/kg, 3 пъти седмично, интравенозен път на приложение. Когато е необходима корекция на дозата, това трябва да се извърши постепенно, с увеличаване на дозата с 25 IU/kg, 3 пъти седмично, на интервали от поне 4 седмици, докато се постигне желаният резултат.
2. Поддържаща фаза: Адаптиране на дозата, с цел да се поддържат стойности на хемоглобина (Hb) в кръвта, на желаното ниво от 9,5 до 11 g/dl (5,9-6,8 mmol/l).

Обикновено деца и юноши с тегло под 30 kg се нуждаят от по-висока поддържаща доза, отколкото възрастни и деца с тегло над 30 kg.. Следните поддържащи дози са наблюдавани при клинични изпитвания след 6 месечно лечение:

Тегло (kg)	Доза (IU/kg, прилагана 3 пъти седмично)	
	Медиана	Обикновена поддържаща доза
< 10	100	75-150
10-30	75	60-150
> 30	33	30-100

От наличните клинични данни може да се заключи, че пациенти с много ниско първоначално ниво на хемоглобин (< 6,8 g/dl or < 4,25 mmol/l), може да се нуждаят от по-високи поддържащи дози, отколкото пациенти с по-висока първоначална стойност на хемоглобина (> 6,8 g/dl или > 4,25 mmol/l).

Възрастни пациенти на перитониална диализа

Retacrit трябва да се прилага подкожно или интравенозно.

Лечението се разделя на два етапа:

1. Коригираща фаза: Начална доза от 50 IU/kg 2 пъти седмично.
2. Поддържаща фаза: Адаптиране на дозата, с цел да се поддържат стойности на хемоглобина (Hb) в кръвта, на желаното ниво от 10 до 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l); поддържаща доза между 25 и 50 IU/kg, 2 пъти седмично, в две еднакви инжекции.

Възрастни пациенти с бъбречна недостатъчност, които още не са подложени на диализа

Retacrit трябва да се прилага подкожно или интравенозно.

Лечението се разделя на два етапа:

1. Коригираща фаза: Начална доза от 50 IU/kg 3 пъти седмично, последван от увеличаване на дозата с 25 IU/kg (3 пъти седмично), докато се постигне желаният резултат (увеличаването на дозата трябва да се извърши за поне 4 седмици).
2. Поддържаща фаза: По време на поддържащата фаза, Retacrit може да се прилага 3 пъти седмично, както и, в случай на подкожно приложение, веднъж седмично или веднъж на всеки 2 седмици. Необходимо е подходящо адаптиране на дозата и дозовите интервали, с цел да се поддържат стойности на хемоглобина (Hb) в кръвта на желаното ниво от 10 и 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l). Удължените дозови интервали може да изискват повишаване на дозата.

Максималната доза не трябва да превишава 150 IU/kg 3 пъти седмично, 240 IU/kg (до максимум 20 000 IU) веднъж седмично или 480 IU/kg (до максимум 40 000 IU) веднъж на всеки две седмици.

Лечение на пациенти с анемия, индуцирана от химиотерапия

Retacrit трябва да се прилага подкожно при пациенти с анемия (т.е. концентрация на хемоглобин ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)). Симптомите и последствията на анемията могат да варират в зависимост от възрастта, пола и цялостното влияние на заболяването върху продължителността и качеството на живот; необходима е лекарска оценка на клиничния ход и състоянието на всеки отделен пациент.

Поради интраиндивидуална вариабилност е възможно понякога да се наблюдават отделни стойности на хемоглобина за даден пациент над и под желаното ниво. Вариабилността на хемоглобина трябва да се овладява чрез контролиране на дозата, като таргетния диапазон за стойностите на хемоглобина е 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l). Трябва да се избягва поддържане на нива на хемоглобина над 12 g/dl (7,5 mmol/l); указания за съответно адаптиране на дозата, когато нивата на хемоглобина надхвърлят 12 g/dl (7,5 mmol/l), са дадени по-долу.

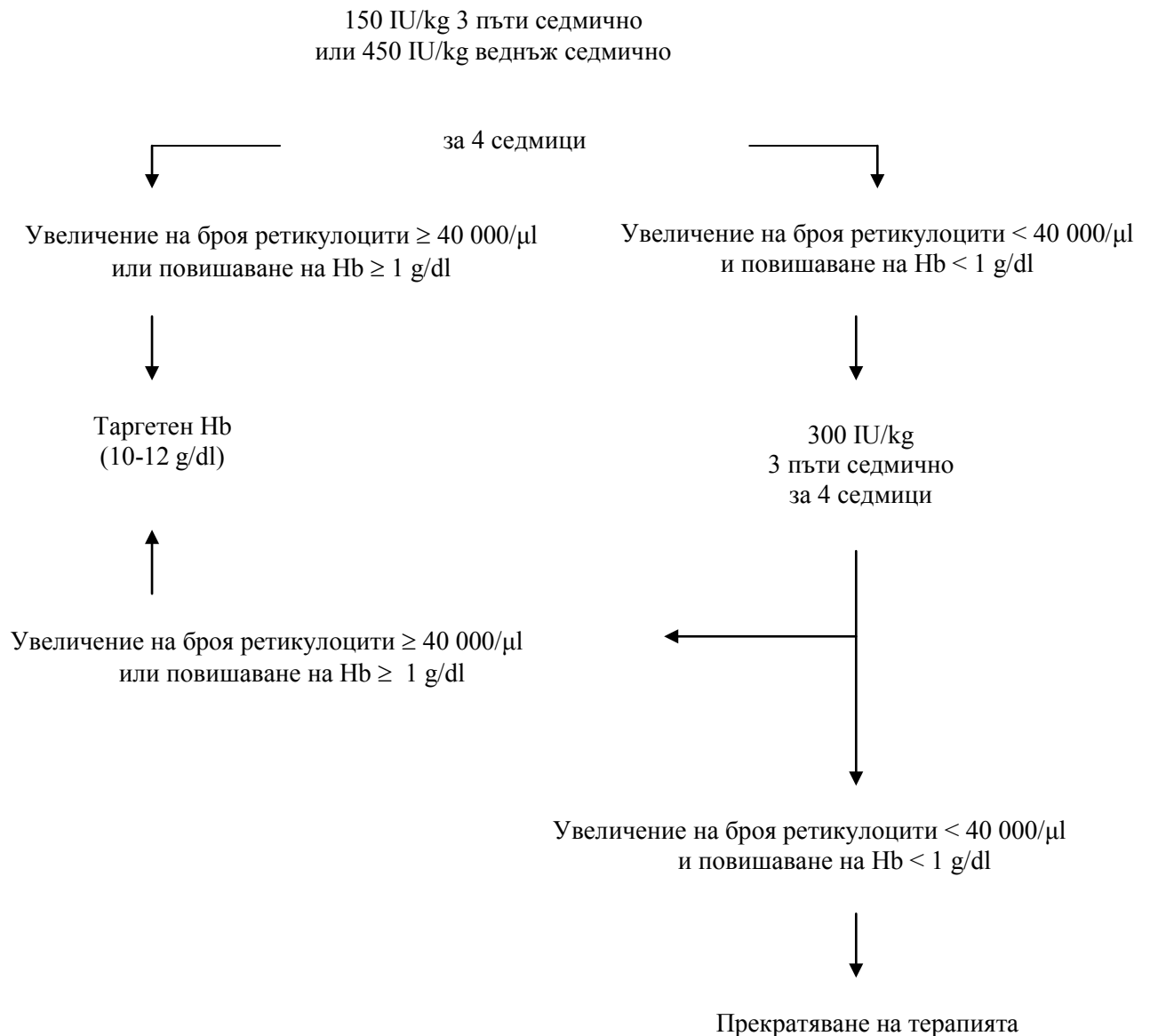
Пациентите трябва да се наблюдават внимателно, за да е сигурно, че се използва най-ниската одобрена доза на Retacrit за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията.

Retacrit лечението трябва да продължи до месец след края на химиотерапията.

Първоначалната доза е 150 IU/kg, прилагана подкожно, 3 пъти седмично. Като алтернативен вариант, Retacrit може да бъде инжектирано с първоначална доза 450 IU/kg, подкожно, веднъж седмично.

Ако хемоглобинът се увеличи с най-малко 1 g/dl (0,62 mmol/l) или броят ретикулоцитите е повишен $\geq 40\,000$ клетки/ μ l над основната стойност след 4 седмици от започване на лечението, дозата трябва да се задържи на 150 IU/kg, 3 пъти седмично или 450 IU/kg, веднъж седмично. Ако стойността на хемоглобина се увеличи с < 1 g/dl ($< 0,62$ mmol/l) и броят на ретикулоцитите нарасне с $< 40\,000$ клетки/ μ l над основната стойност, дозата трябва да се увеличи на 300 IU/kg, 3 пъти седмично. Ако след 4 допълнителни седмици на лечение при доза 300 IU/kg, 3 пъти седмично, хемоглобинът се увеличи с ≥ 1 g/dl (0,62 mmol/l) или броят на ретикулоцитите е нараснал до $\geq 40\,000$ клетки/ μ l, дозата трябва да се задържи на 300 IU/kg, 3 пъти седмично. Обаче, ако все пак хемоглобинът нарасне с < 1 g/dl ($< 0,62$ mmol/l) и броят на ретикулоцитите нарасне до $< 40\,000$ клетки/ μ l, над основната стойност, отговорът към лекарството е незадоволителен и лечението трябва да се прекрати.

Препоръчаната схема на прилагане е представена на следната диаграма:



Когато целта на лечението за отделен пациент е постигната, дозата следва да се намали с 25 до 50% с цел подържане на хемоглобина на това ниво. Следва да се обмисли подходящо титриране на дозата.

Адаптиране на дозата

При степен на нарастване на хемоглобина за едномесечно лечение $> 2 \text{ g/dl}$ ($> 1,25 \text{ mmol/l}$), дозата на Retacrit трябва да се намали с около 25-50%. Ако нивото на хемоглобин превишава 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), прекратете лечението, докато то се понижи до 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$) или по-ниско и след това подновете лечението със Retacrit с доза 25% по-ниска от предходната доза.

Лечение на хирургични пациенти включени в програма за автоложно кръвопреливане

Retacrit трябва да се прилага интравенозно.

По време на кръводаряване Retacrit трябва да се инжектира след завършване на процедурата по

кръводаряване.

Пациенти с лека степен на анемия (хематокрит: 33-39%), нуждаещи се от предварително депониране на ≥ 4 единици кръв, трябва да бъдат лекувани със Retacrit в доза 600 IU/kg (kg телесна маса), 2 пъти седмично, в продължение на 3 седмици преди операцията.

Всички пациенти, лекувани със Retacrit, трябва да получават адекватна добавка желязо (напр. дневна доза от 200 mg елементарно желязо, приемана перорално), докато трае курса на лечение. Добавянето на желязо трябва да започне колкото е възможно по-рано, дори и няколко седмици преди да започне предварителното депониране на автоложна кръв (автоложна хемотрансфузия), с цел да се постигне голям запас от желязо преди да започне лечението със Retacrit.

Лечение на възрастни пациенти, планирани за голяма елективна ортопедична операция:

Retacrit трябва да се прилага подкожно.

Доза от 600 IU/kg телесно тегло трябва да се прилага веднъж седмично за три седмици (дни 21-ви, 14-ти и 7-ми) преди операцията и в деня на операцията (ден 0). Когато се налага периода преди операцията да се съкрати на по-малко от три седмици, трябва да се приложи доза от 300 IU/kg телесно тегло дневно в 10 последователни дни преди операцията, в деня на операцията и 4 дни непосредствено след нея. Ако при провеждане на хематологични изследвания в предоперативния период хемоглобинът достигне ниво от 15 g/dl или повече, приложението на Retacrit трябва да се прекрати и да не се прилагат следващи дози .

Железеният дефицит трябва да бъде лекуван преди започване на лечението с Retacrit. В допълнение, по време на курса на лечение с Retacrit, всички пациенти трябва да получават допълнително адекватно количество желязо (напр. 200 mg елементарно желязо перорално дневно). Ако е възможно, приемът на желязо трябва да започне преди началото на лечението с Retacrit, за да се постигне задоволителен железен запас.

Начин на приложение

Интравенозно инжектиране

Дозата трябва да се въвежда за не по-малко от 1-5 минути, в зависимост от общата доза. При пациенти на хемодиализа болус инжекция може да се въведе по време на диализната процедура, чрез подходящ венозен вход на диализната линия. Като алтернативен вариант, инжекцията може да се приложи в края на диализата посредством фистулната игла, последвано от 10 ml разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%), за да се промие тръбичката и да се осигури пълното въвеждане на лекарство в кръвообращението.

По-бавно инжектиране е за предпочитане при пациенти, при които се наблюдават нежелани реакции със грипopodobни симптоми.

Retacrit не трябва да се въвежда чрез интравенозна инфузия или да се смесва с други лекарствени продукти (вж. точка 6.2).

Подкожно инжектиране

Максималният обем от 1 ml за едно място на инжектиране, обикновено не трябва да се превишава. В случай на по-големи обеми, трябва да се избера повече от едно място на инжектиране.

Инжекциите се поставят в крайниците или в предната коремна стена.

За указания относно работата с лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.б.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Пациенти, с придобита (чиста) аплазия на еритроцитите (ПАЕ/PRCA) в следствие на лечение с някакъв еритропоетин, не трябва да приемат Retacrit или какъвто и да е друг еритропоетин (вж. точка 4.4).
- Неконтролирана хипотония
- При показание „увеличаване добива от автоложна кръв“: миокарден инфаркт или инсулт, получени в месеца преди лечението, нестабилна ангина пекторис, повишен риск от дълбока венозна тромбоза, като анамнеза за предишно венозно тромбоемболично заболяване.
- При показание за голяма елективна ортопедична операция: тежка коронарна, периферна артериална, каротидна или церебрална васкуларна болест, включително пациенти със скорошен миокарден инфаркт или церебрален васкуларен инцидент.
- Пациенти, които по каквато и да е причина не могат да получат адекватна антитромботична профилактика.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Обща информация

Както при всички пациенти получаващи еритропоетин, кръвното налягане може да се повиши по време на лечението със Retacrit. Кръвното налягане трябва да се следи отблизо и да се контролира адекватно при всички пациенти, които преди това не са лекувани с епоетин, както и при пациенти с предишно епоетиново лечение преди, в началото и по време на лечението със Retacrit. Може да се наложи да се добави лечение или да се увеличат лекарствата за високо кръвно. Ако кръвното налягане не може да се контролира, лечението със Retacrit трябва да се преустанови.

Retacrit трябва да се прилага с повишено внимание при наличие на епилепсия и хронична чернодробна недостатъчност.

При лечение с еритропоетин е възможно да се наблюдава умерено дозозависимо повишаване (в нормални граници) на броя на тромбоцитите. Това отзвучава в хода на продължителното лечение. Препоръчва се, броят на тромбоцитите да се следи редовно през първите 8 седмици от лечението.

Всички останали случаи на анемия (дефицит на желязо, хемолиза, загуба на кръв, дефицит на витамин В₁₂ или фолиева киселина) трябва да бъдат взети под внимание и лекувани преди началото и по време на лечението със Retacrit. В повечето случаи количеството на серумния феритин (*желязо-съдържащ ензим*), се понижава едновременно с повишаването на хематокрита. С цел да се осигури оптимален отговор на действието на еритропоетин е необходимо да се осигури адекватен запас от желязо:

- Препоръчва се перорално приемане на добавки желязо, напр. 200-300 mg дневно (100-200 mg дневно за педиатрични пациенти), за пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, при които серумното ниво на феритин е под 100 ng/ml
- Перорален железен заместител 200-300 mg на ден се препоръчва за всички онкологични пациенти, при които насищането с трансферитин е под 20%

Всички тези допълнителни фактори на анемия също трябва внимателно да бъдат обмислени,

когато се решава дали да се увеличи дозата от еритропоетин при онкологични пациенти.

Парадоксалното намаляване на хемоглобина и развиването на тежка анемия, свързана с ниски нива на ретикулоцитите, изискват прекъсване на лечението с епоетин и извършване на изследване за анти-еритропоетинови антитела. Докладвани са случаи на пациенти с хепатит С, лекувани с интерферон и рибавирин, при които едновременно са използвани епоетини. Епоетините не са утвърдени при лечението на анемия, свързана с хепатит С.

За да се подобри възможността за проследяване на средствата, стимулиращи еритропоезата (ESA), името на предписаното средство трябва да бъде ясно записано в досието на пациента.

Трябва винаги да се прилагат добрите практики за кръвни манипулации преди, по време на и малко след операцията.

Пациенти, планирани за големи елективни ортопедични оперативни интервенции

При пациенти, планирани за големи елективни ортопедични оперативни интервенции, причината за анемията трябва се установи и лекува по възможност преди началото на лечението с Retacrit.

Тромботичните събития могат да представляват риск за тази популация и тази възможност трябва да се прецени внимателно срещу очакваната полза от лечението.

Пациентите трябва да получат адекватна антитромботична профилактика, тъй като могат да се появят тромботични и съдови събития при хирургични пациенти, особено при тези с подлежащо сърдечно-съдово заболяване. В допълнение, трябва да се вземат специални предпазни мерки при пациенти с предразположение за развитие на тромбоза на дълбоките вени (DVT). Освен това, при пациенти с изходен хемоглобин > 13 g/dl, не може да се изключи възможността лечението с Retacrit да е свързано с повишен риск от постоперативни тромботични/съдови събития. По тази причина той не трябва да се използва при пациенти с изходен хемоглобин > 13 g/dl.

Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Концентрация на хемоглобина

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, поддържаната концентрация на хемоглобина не трябва да надвишава горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, препоръчана в точка 4.2. При клинични проучвания е наблюдаван повишен риск от смърт, сериозни сърдечно-съдови събития или мозъчносъдови събития, включително инсулт, при прилагане на ESA за постигане на ниво на хемоглобина над 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Контролирани клинични проучвания не са показали значима полза от прилагането на епоетини, когато концентрацията на хемоглобина е повишена над нивата, необходими за постигане на контрол върху симптомите на анемията и с цел избягване на трансфузия на кръв.

Нивото на хемоглобин трябва да се измерва редовно, докато се постигнат стабилни стойности и периодично след това да се следи. Стойността на повишаване на хемоглобина трябва да бъде приблизително 1 g/dl (0,62 mmol/l) на месец и не трябва да превишава 2 g/dl (1,25 mmol/l) на месец, за да се минимизира рискът от развитие или влошаване на хипертония

Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, лекувани със Retacrit, приложен подкожно, трябва да бъдат наблюдавани редовно за загуба на ефикасност, определена като липсващ или намален отговор на лечението със Retacrit при пациенти, които преди са се повлиявали от такава терапия.

Възможно е някои пациенти, с по-удължени интервали на дозиране (по-рядко от веднъж

седмично) на епоетин, да не могат да поддържат адекватни нива на хемоглобин (виж точка 5.1) и може да се нуждаят от увеличаване на дозата на епоетин. Нивата на хемоглобина трябва да се проследяват редовно.

Необходимо е внимание при повишаване на дозата на Retacrit при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, тъй като е възможно високите кумулативни дози епоетин да са свързани с повишен риск от смъртност, сериозни сърдечносъдови и мозъчносъдови събития. При пациенти със слабо повлияване на хемоглобина от епоетини, трябва да се помисли за алтернативни обяснения на слабия отговор (вж. точки 4.2 и 5.1).

Ако лечението с еритропоетин не предизвика желаната ответна реакция, това предполага бързо да се потърсят причините за това. Като такива могат да се разгледат: дефицит на желязо, фолиева киселина или витамин В₁₂, интоксикация с алуминий, инфекции по време на лечението, възпалителни или травматични епизоди, загуба на кръв, хемолиза, както и фиброза на костния мозък от всякакъв е вид.

Много рядко са докладвани случаи на ПАЕ, медирана от антитела при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, при които еритропоетин е въведен чрез подкожно инжектиране. При пациенти, при които се развива внезапна липса на ефикасност, характеризирани с понижаване на хемоглобина (1-2 g/dl на месец) и повишена нужда от кръвопреливане, броят на ретикулоцитите трябва да бъде определен и типичните причини за липсата на ответна реакция (напр. дефицит на желязо, фолиева киселина или витамин В₁₂, алуминиева интоксикация, инфекция или възпаление, загуба на кръв и/или хемолиза) да бъдат изследвани. Ако никоой от посочените случаи не се установи, трябва да бъде обмислено изследване на костният мозък за диагноза ПАЕ.

Ако диагнозата е развитие на ПАЕ, лечението със Retacrit трябва незабавно да бъде прекратено и да се направят тестове за еритропоетинови антитела. Пациентите не трябва да сменят лекарствения продукт с друг, тъй като антиеритропоетиновите антитела кръстосано реагират с други еритропоетини. Други случаи на ПАЕ трябва да се отхвърлят и да се приложи подходящо лечение.

Препоръчва се редовно следене на броя на ретикулоцитите, за да се открие и предотврати възможна поява на неефикасност на лекарството при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност.

Хиперкалемия (високо ниво на К⁺ в кръвната плазма) бе наблюдавана при единични случаи. При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, лечение на анемия може да доведе до увеличаване на апетита и приемането на повече калий и протеини. Предписанието за диализа може да бъде адаптирано периодично, за да се поддържа нивото на урея, креатинин и калий в желаните граници. При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност серумните електролити трябва да бъдат наблюдавани. Ако се установят високи (или покачващи се) нива на серумния калий, трябва да се обмисли евентуално спиране на лечението с еритропоетин, докато се овладее хиперкалемията.

Често изискване по време на курса на лечение с еритропоетин е увеличаването на дозата на хепарин по време на хемодиализа, като резултат от повишаване на хематокрита. Възможно е запущване на диализната система, ако хепаринизацията не е оптимална.

На база на получената информация до днешна дата, лечението на анемия с еритропоетин при възрастни пациенти с бъбречна недостатъчност, които не са още на диализа, не води до ускоряване на прогресия на бъбречната недостатъчност.

Възрастни онкологични пациенти със симптоматична анемия, провеждащи химиотерапия

При пациенти с рак, подложени на хемотерапия, трябва да се вземе по внимание 2-3 седмично забавяне между инжектирането на еритропоетин и появата на индуцирани от еритропоетина еритроцити, когато се преценява дали Retacrit терапията е подходяща (пациент с риск от належащо кръвопреливане).

Нивата на хемоглобин трябва да бъдат отчитани непрекъснато, докато се постигне стабилна стойност и да се измерват периодично след това. Ако стойността на увеличение на хемоглобина превиши 2 g/dl (1,25 mmol/l) на месец или хемоглобиновото ниво надвиши 12 g/dl (7,5 mmol/l), коригирането на дозата отбелязано в т. 4.2 трябва да се извърши без изменения, за да се минимизира риска от тромботични събития (вж. точка 4.2).

Тъй като се наблюдава повишаване на честотата на тромботични съдови инциденти (ТСИ) при пациенти с рак, получаващи еритропоетини, (вж. точка 4.8), този риск внимателно трябва да се обмисли и претегли спрямо възможните положителни резултати от лечението (със Retacrit), особено при онкологични пациенти, при които рискът от тромботични съдови инциденти е особено висок, като пациенти с високо наднормено тегло и пациенти с предишна анамнеза за ТСИ (напр. дълбоко венозна тромбоза или пулмонален емболизъм).

Възрастни хирургични пациенти в програмата за автоложно кръвопреливане

Всички специални предупреждения и предпазни мерки, свързани с програмата за автоложна трансфузия, особено рутинната смяна на обема на лекарствения продукт, трябва стриктно да се съблюдават.

Потенциално развитие на туморни образувания

Епоетините са растежни фактори, които основно стимулират образуването на еритроцити. Рецептори за еритропоетин могат да бъдат експресирани на повърхността на различни видове ракови клетки. Както при всички растежни фактори, трябва да се вземе под внимание възможността епоетините да стимулират развитието на някакъв тип злокачествени образувания. При няколко контролирани проучвания лечението с епоетини не показва подобрене в общата преживяемост или намаляване на риска от прогресия на тумора при пациенти с анемия, свързана с рак.

Няколко контролирани клинични изпитвания, при които епоетини са прилагани на пациенти с различни често срещани тумори, включително сквамозен карцином на главата и шията, рак на белия дроб и рак на гърдата, показват необяснимо висока смъртност.

При контролирани клинични проучвания прилагането на епоетин алфа и други стимулиращи еритропоезата средства (ESAs) са довели до:

- съкратено време за прогресия на тумора при пациенти с авансирал карцином на главата и шията, подложени на лъчелечение, при прилагане с цел постигане на таргетно ниво на хемоглобин по-високо от 14 g/dl (8,7 mmol/l),
- скъсяване на общата преживяемост и повишаване на смъртността поради прогресия на заболяването към четвъртия месец при пациенти с метастатичен карцином на гърдата, подложени на химиотерапия, при прилагане с цел постигане на таргетно ниво на хемоглобин 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l),
- повишаване на риска от смърт, при прилагане с цел постигане на таргетно ниво на хемоглобин 12 g/dl (7,5 mmol/l), при пациенти с активна неоплазма, които не са подложени нито на химио-, нито на лъчетерапия. ESAs не са показани за употреба при тази популация пациенти.

Предвид изложеното по-горе в някои клинични случаи кръвопреливането трябва да бъде

предпочитан метод на лечение за корекция на анемия при пациенти с раково заболяване. Решението за прилагане на рекомбинантни еритропоетини следва да се основава на оценка на съотношението полза-риск с участието на отделния пациент и като се вземе под внимание специфичният клиничен контекст. Факторите, които трябва да бъдат разгледани, включват вида на тумора и неговия стадий, степента на анемия, вероятната продължителност на живот, околната среда, в която се лекува пациентът и предпочитанията му (вж. точка 5.1)

Този лекарствен продукт съдържа фенилаланин, който може да е вреден за пациенти с фенилкетонурия.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Няма доказателства, че лечението с еритропоетин изменя метаболизма на други лекарствени продукти.

Обаче, тъй като циклоспорин се свързва с червените кръвни клетки, то има голяма потенциална вероятност от взаимодействие с други лекарствени продукти. Ако еритропоетин се прилага едновременно с циклоспорин, нивото на циклоспорин в кръвта трябва да се изследва и да се коригира дозата циклоспорин, с повишаване на хематокрита.

Няма данни, показващи взаимодействие между епоетин алфа и G-CSF или GM-CSF по отношение на хематологичната диференциация или пролиферация на проби от туморна биопсия *in vitro*.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

До момента няма адекватни и добре контролирани проучвания при бременни жени. Изследвания с животни показват репродуктивна токсичност. (вж. точка 5.3). Не е известно дали екзогенен епоетин зета се екскретира в кърмата при хора. Следователно, еритропоетин трябва да бъде използван по време на кърмене и бременност само ако потенциалната полза от лечението надвишава потенциалния риск за зародиша.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Retacrit няма или има незначително влияние върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Данните от клинични проучвания със Retacrit съблюдават профила за безопасност на други разрешени за употреба еритропоетини. Базирано на резултатите от клиничните изпитвания с други разрешени за употреба еритропоетини, при приблизително 8% от пациентите лекувани с еритропоетин се очаква да получат нежелани реакции. Нежелателни лекарствени реакции по време на лечението с еритропоетин са наблюдавани предимно при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност или злокачествени тумори. Тези нежелани реакции най-често са доза-зависимо повишено кръвно налягане и главоболие. Може да възникне хипертонична криза със симптоми, подобни на енцефалопатия. Особено внимание трябва да се обърне на появата на внезапно пронизващо наподобяващо мигрена главоболие като възможен предупредителен сигнал.

Наблюдавана е конгестия на дихателните пътища, която включва събития на конгестия на горните дихателни пътища, назална конгестия и назофарингит, при проучвания с удължен интервал на дозиране, при възрастни пациенти с бъбречна недостатъчност, които все още не са подложени на диализа.

Има съобщения за тромботични/съдови събития, като миокардна исхемия, миокарден инфаркт, мозъчно-съдови инциденти (мозъчен кръвоизлив и мозъчен инфаркт), преходни исхемични атаки, тромбоза на дълбоките вени, артериална тромбоза, белодробна емболия, аневризми, тромбоза на ретината, както и тромбозирание в изкуствен бъбрек при пациенти, получаващи продукти, съдържащи еритропоетин.

Антитяло-медирана еритробластопения (PRCA) се съобщава след месеци до години лечение с епоетин алфа. При повечето от тези пациенти са наблюдавани антитела срещу еритропоетините (вж. точка 4.3 и 4.4).

Таблично представяне на нежеланите реакции

В тази част нежеланите лекарствени реакции са дефинирани както следва: много чести (>1/10); чести (>1/100 до <1/10); нечести (>1/1 000 до <1/100); редки (>1/10 000 до <1/1 000); много редки (<1/10 000), с неизвестна честота (честотата не може да бъде оценена от наличните данни).

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Честотата може да варира в зависимост от показанието.

СОК	Честота	НЛР
Нарушения на кръвта и лимфната система	много редки	тромбоцитоза (вж. точка 4.4)
	неизвестна честота	антитяло-медирана еритробластопения (PRCA)
Нарушения на имунната система	редки	реакции на свръхчувствителност
	много редки	анафилактична реакция
Нарушения на нервната система	много чести	замаяност (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
		главоболие (пациенти с ракови заболявания)
	чести	инсулт
		замаяност (пациенти с ракови заболявания)
		главоболие (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
	нечести	мозъчен кръвоизлив
	неизвестна честота	мозъчен инфаркт
		хипертонична енцефалопатия
преходни исхемични атаки		

Нарушения на очите	неизвестна честота	тромбоза на ретината
Сърдечни нарушения	неизвестна честота	миокарден инфаркт
		миокардна исхемия
Съдови нарушения	чести	тромбоза на дълбоките вени (пациенти с ракови заболявания)
		повишено кръвно налягане
	неизвестна честота	аневризми
		артериална тромбоза
		тромбоза на дълбоките вени (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
		хипертонична криза
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	чести	белодробна емболия (пациенти с ракови заболявания)
	нечести	конгестия на дихателните пътища
	неизвестна честота	белодробна емболия (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	чести	неспецифични кожни обриви
	много редки	ангиоедем
	Неизвестна честота	Пруритус
Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителната тъкан	много чести	болки в ставите (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
	чести	болки в ставите (пациенти с ракови заболявания)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	много чести	грипоподобни симптоми (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
		усещане за слабост (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
		уморяемост (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
	чести	грипоподобни симптоми (пациенти с ракови заболявания)
		чувство на слабост (пациенти с ракови заболявания)
		уморяемост (пациенти с ракови заболявания)

Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	чести	тромбозиране в изкуствен бъбрек
---------------------------------------------------------------------------	-------	---------------------------------

Възрастни и педиатрични пациенти на хемодиализа, възрастни пациенти на перитонеална диализа и възрастни пациенти с бъбречна недостатъчност, които още не са подложени на диализа

Най-честата нежелана лекарствена реакция при лечение с епоетин алфа е доза-зависимо повишаване на кръвното налягане или влошаване на вече съществуваща хипертония. Това повишаване на кръвното налягане може да бъде лекувано с лекарствени продукти. Освен това се препоръчва проследяване на кръвното налягане, особено в началото на лечението. При отделни пациенти с нормално или ниско кръвно налягане са наблюдавани също и следните реакции: хипертонична криза със симптоми подобни на енцефалопатия (напр. главоболие и състояние на обърканост) и генерализирани тонично-клонични гърчове, изискващи незабавен преглед от лекар и интензивни медицински грижи. Особено внимание трябва да се обърне на внезапно пронизващо главоболие, наподобяващо мигрена, като възможен предупредителен сигнал.

Възможно е да възникнат шънтови тромбози, особено при пациенти с тенденция към хипотония или чиито артерио-венозни фистули показват усложнения (напр. стенози, аневризми и др.). Ранния преглед на шънта и профилактика на тромбозата чрез приложение на ацетилсалицилова киселина, например, се препоръчва при тези пациенти.

Възрастни онкологично болни пациенти със симптоматична анемия, на химиотерапия

Възможно е да възникне хипертония при пациенти, лекувани с епоетин алфа. Следователно нивото на хемоглобина и кръвното налягане трябва да бъдат внимателно проследявани.

Увеличаване на броя на тромбо-вакуларните събития (вж. точка 4.4 и 4.8 - Общи) се наблюдава при пациенти, получаващи продукти, съдържащи еритропоетин.

Хирургични пациенти

Независимо от лечението с еритропоетин, е възможна поява на тромботични и сърдечносъдови явления при хирургични пациенти със подлежащо сърдечносъдово заболяване, следващо повтаряща се флеботомия. Следователно обмяна на рутинен обем – кръв трябва да се извършва за такива пациенти.

При пациенти с изходен хемоглобин > 13 g/dl, не може да се изключи възможността, лечението с Retacrit да е свързано с повишен риск от постоперативни тромботични/съдови събития.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Терапевтичните възможности на еритропоетина са изключително големи. Предозиране с еритропоетин може да предизвика ефекти, които подсилват фармакологичния ефект на хормона. Флеботомия може да бъде извършена, ако се наблюдават изключително високи нива на хемоглобин. При необходимост, трябва да бъдат осигурени допълнителни поддържащи грижи.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други антианемични препарати, еритропоетин
АТС код: B03XA01

Retacrit е биоподобен лекарствен продукт. Подробна информация е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

Фармакодинамични ефекти

Еритропоетин е гликопротеин, фактор стимулиращ митозата и диференциращ хормон, който участва при формирането на еритроцитите от техните прекурсори – стволовите клетки в костния мозък.

Молекулната маса на еритропоетина е 32 000 – 40 000 Далтона. Протеиновата част на молекулата заема около 58% от общата молекулна маса и се състои от 165 аминокиселини. Четирите въглехидратни вериги са свързани към протеиновата част, чрез три N-гликозидни връзки и една O-гликозидна връзка. Еритропоетин зета е идентичен по своя аминокиселинен състав и въглехидратно съдържание с ендогенния човешки еритропоетин, който е изолиран от урината на анемични пациенти.

Биологичната ефикасност на еритропоетина е демонстрирана в множество модели върху животни *in vivo* (нормален и анемичен плъх, полицитемична мишка). След прилагането на еритропоетин, броят на еритроцитите, стойността на хемоглобина (Hb), броят на ретикулоцитите и количеството на инкорпорирания ^{59}Fe се увеличават.

Наблюдавано бе повишено инкорпориране на ^3H -тимидин в еритроидни ядрени клетки от далак *in vitro* (клетъчна култура от далак на мишка), след инкубиране с еритропоетин. С помощта на клетъчни култури от човешки костно-мозъчни, може да се покаже, че еритропоетин стимулира специфично еритропоезата и не оказва влияние върху левкопоезата. Цитотоксична активност на еритропоетин върху клетки на костен мозък не е наблюдавана.

Подобно на други кръвотворни растежни фактори, еритропоетин показва *in vivo* стимулиращо действие върху човешки ендотелни клетки.

Възрастни пациенти с бъбречна недостатъчност, които все още не са подложени на диализа

В 2 проучвания с удължен интервал на дозиране на еритропоетин (3 пъти седмично, веднъж седмично, веднъж на всеки 2 седмици и веднъж на всеки 4 седмици) някои пациенти с по-дълги дозови интервали не са поддържали адекватни нива на хемоглобин и са достигнали нива на хемоглобин, дефинирани в протокола като критерий за отпадане (0% в групата с интервал на дозиране веднъж седмично, 3,7% в групата с дозиране веднъж на всеки 2 седмици и 3,3% в групата с дозиране веднъж на всеки 4 седмици).

Клинична ефикасност и безопасност

721 онкологични пациенти, получаващи не-платинова хемотерапия, бяха включени в три плацебо – контролирани изследвания, 389 пациенти с хематологични злокачествени заболявания (221 рецидивиращ миелом, 144 не-ходжкинови лимфоми (non-Hodgkin's) и 24 други хематологични злокачествени заболявания) и 332 с солидни тумори (172 с тумор на гърдата, 64 гинекологични, 23 белодробни, 22 простатни, 21 стомашно-чревни и 30 с друг вид тумори). 2 697 онкологични пациенти, получаващи не-платинова химиотерапия, 1 895 със солидни тумори (683 с тумор на гърдата, 260 белодробни, 174 гинекологични, 300 стомашно-чревни и 478 с друг вид тумори) и 802 с хематологични злокачествени заболявания, бяха включени в две големи, отворени проучвания.

При едно проспективно, рандомизирано двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване, включващо 375 анемични пациенти, с разновидни не-миелоидни злокачествени заболявания, получаващи не-платинова химиотерапия, се забеляза значително редуциране на свързаните с анемия усложнения (напр. изтощение, понижена енергичност и активност). Получените стойности са получени на базата на следните инструменти и скали: обща скала за Функционална оценка на противоракова терапия - анемия (Functional assessment of Cancer Therapy-Anaemia (FACT-An)), FACT-An скала за уморяемост, както и Онкологична линейна аналогова скала (Cancer Linear Analogue Scale (CLAS)). Други две, по-малки, рандомизирани, плацебо контролирани изпитвания, не показват значително подобрене в качеството на жизнените параметри по скала EORTC-QLQ-C30 или съответно CLAS скала.

Еритропоедин е растежен фактор, който преди всичко стимулира образуването на еритроцити. Еритропоединови рецептори могат да бъдат експресирани на повърхността на различни видове ракови клетки.

Преживяемостта и прогресията на тумора са изпитвани при пет големи контролирани проучвания, обхващащи общо 2 833 пациенти, от които четири са двойно-слепи плацебо контролирани и едно – отворено проучване. В проучванията са включени или пациенти, лекувани с химиотерапия (две проучвания), или са използвани популации пациенти, при които не са показани стимулиращи еритропоезата средства: анемия при пациенти с ракови заболявания, които не са на лечение с химиотерапия и пациенти с карцином на главата и шията, подложени на лъчелечение. Таргетното ниво на хемоглобина при две от проучванията е > 13 g/dl; при останалите три проучвания - 12-14 g/dl. При отвореното проучване не е установена разлика по отношение на общата преживяемост между пациентите, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоедин и контролите. При четирите плацебо контролирани проучвания коефициентът на риск за общата преживяемост е в диапазона между 1,25 и 2,47 в полза на контролите. Тези проучвания показват стабилна, необяснима, статистически значима свръхсмъртност при пациенти с анемия, свързана с различни често срещани ракови заболявания, които получават рекомбинантен човешки еритропоедин в сравнение с контролите. Резултатът за обща преживяемост при проучванията не може да бъде обяснен задоволително с разликите в честотата на тромбоза и свързаните усложнения между пациентите, получавали рекомбинантен човешки еритропоедин, и тези от контролната група.

Направен е и систематичен обзор, обхващащ над 9 000 пациенти с ракови заболявания от общо 57 клинични проучвания. В резултат на мета-анализа на данните за обща преживяемост точката на коефициент на риск е оценена на 1,08 в полза на контролите (95% ДИ: 0,99, 1,18; 42 проучвания и 8 167 пациенти). Наблюдаван е повишен относителен риск от тромбоемболични събития (RR 1,67, 95% ДИ: 1,35, 2,06, 35 проучвания и 6 769 пациенти) при пациенти, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоедин. Съществува повишен риск за тромбоемболични събития при пациенти с ракови заболявания, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоедин и не може да бъде изключен негативен ефект върху общата преживяемост. Не е ясно до каква степен тези резултати могат да се отнасят за прилагането на рекомбинантен човешки еритропоедин при пациенти с неоплазми, които са на лечение с химиотерапия, с цел постигане на таргетно ниво на хемоглобина под 13 g/dl, тъй като обзорните данни включват малко на брой пациенти с такива характеристики.

Направени са също и анализи на данните на ниво пациент при повече от 13 900 раково болни пациенти (химио-, радио-, химио-радио- терапия или без лечение), участващи в 53 контролирани клинични проучвания, включващи различни епоетини. Мета-анализа на данните за обща преживяемост извежда приближено съотношение за опасност от 1.06 в полза на контролите (95% CI: 1.00, 1.12; 53 проучвания и 13 933 пациенти) а при пациенти с рак, получаващи химиотерапия общото отношение на опасност от преживяемост беше 1.04 (95% CI: 0.97, 1.11; 38 проучвания и 10 441 пациенти). Мета-анализите показват също така идентично чувствително увеличен относителен риск от тромбоемболични прояви при пациенти с рак, получаващи рекомбинантен човешки еритропоетин (вж. точка 4.4).

В рандомизирано двойно-сляпо плацебо контролирано проучване на 4 038 пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, които не са на диализа и имат диабет тип 2 и ниво на хемоглобина ≤ 11 g/dL, пациентите са получили или лечение с дарбепоедин алфа за достигане на таргетно ниво на хемоглобина 13 g/dL или плацебо (вж. точка 4.4). Проучването не е постигнало основната цел да демонстрира намаляване на риска от смъртност независимо от причината, сърдечносъдова заболяемост или краен стадий на бъбречно заболяване. Анализ на отделните компоненти на of the composite endpoints showed the following HR (95% CI): смърт 1,05 (0,92, 1,21), инсулт 1,92 (1,38, 2,68), конгестивна сърдечна недостатъчност (CHF) 0,89 (0,74, 1,08), миокарден инфаркт (MI) 0,96 (0,75, 1,23), хоспитализация поради миокардна исхемия 0,84 (0,55, 1,27), краен стадий на бъбречно заболяване 1,02 (0,87, 1,18).

Извършени са сборни *post-hoc* анализи на клинични проучвания с ESAs при пациенти с ХБН (които са на диализа, не са на диализа, имат или нямат диабет). Наблюдавана е тенденция към повишен риск от обща смъртност, сърдечносъдови и мозъчносъдови събития, свързани с високи кумулативни дози ESA, независимо от наличието или отсъствието на диабет или диализа (вж. точки 4.2 и 4.4).

5.2 Фармакокинетични свойства

Интравенозен път на приложение

Измерването на еритропоетин след многократно интравенозно приложение показва, че полуживотът на протеина в здрави доброволци е приблизително 4 часа и донякъде по-продължителен полуживот при пациенти с бъбречна недостатъчност – около 5 часа. При деца е докладван полуживот от приблизително 6 часа .

Подкожен път на приложение

Нивата на серумен еритропоетин, инжектиран подкожно, са значително по-ниски от нивата, получени при интравенозно инжектиране. Нивата се повишават бавно и достигат пик между 12 и 18 часа, след прилагането. Стойността на пика е винаги под тази на пика, получен при интравенозно инжектиране (приблизително 1/20 от стойността).

Не се наблюдава акумулиране: нивата остават постоянни, независимо дали са определени 24 часа след първата инжекция или 24 часа след последната инжекция.

Полуживотът на еритропоетин след подкожно инжектиране е трудно да се определи и е оценен около 24 часа. Бионаличността на подкожно инжектирания еритропоетин е много по-ниска от тази при интравенозно инжектирания лекарствен продукт и е приблизително 20%.

5.3 Предклинични данни за безопасност

По време на някои предклинични токсикологични проучвания при кучета и плъхове, но не при маймуни, лечението с еритропоетин бе свързано с субклинична фиброза на костния мозък

(фиброзата на костния мозък е познато усложнение на хроничната бъбречна недостатъчност при хората и може да се свърже с вторична хиперфункция на паратироидната жлеза или неизвестни фактори). Тези инциденти с костно-мозъчна фиброза не се увеличават при изследване на хемодиализни пациенти, които са лекувани с еритропоетин в продължение на 3 години, в сравнение с подобрена контролна група пациенти на диализа, които не са били лекувани с еритропоетин.

Проучвания при животни показват, че когато еритропоетин се прилага в 20 пъти по-висока доза от препоръчителната седмична доза за човек, това води до намаляване на ембрионалното тегло, забавена осификация и повишена смъртност при зародишите. Тези изменения се обясняват като вторични от намаленото телесно тегло на майчиния организъм.

При тестове за мутагенност в бактериални и еукариотни (от бозайник) клетъчни култури и *in vivo* микроядрен тест с мишки, еритропоетин не показва никакви изменения. Продължителни изследвания за канцерогенност не са провеждани. Съобщенията в литературата за това дали еритропоетин играе важна ключова роля като фактор при пролиферацията на тумори са противоречиви. Тези доклади са на базата на *in vitro* находки, получени за човешки туморни проби, но са с неопределена важност за клиничната ситуация.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Динатриев фосфат дихидрат
Натриев дихидроген фосфат дихидрат
Натриев хлорид
Калциев хлорид дихидрат
Полисорбат 20
Глицин
Левцин
Изолевцин
Треонин
Глутаминова киселина
Фенилаланин
Вода за инжекции
Натриев хидроксид (за коригиране на рН)
Хлороводородна киселина (за коригиране на рН)

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

30 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

За целите на амбулаторната употреба пациентът може да извади продукта от хладилника и да го съхранява на стайна температура (не по-висока от 25°C) еднократно за период от най-много 3 дни.

6.5 Данни за опаковката

0,6 ml разтвор в предварително напълнена спринцовка от стъкло тип I, с фиксирана инжекционна игла от стомана и бутало с PTFE покритие, със или без предпазител за иглата.

Всяка опаковка съдържа 1 или 6 предварително напълнени спринцовки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Инструкции за работа със Retacrit:

1. След изваждането на една от спринцовките от блистер-опаковката, проверете дали лекарственият разтвор е бистър, прозрачен и практически без никакви видими частички.
2. Предпазителят се отстранява от инжекционната игла и въздухът се изгонва от спринцовката и иглата като спринцовката трябва да се държи във вертикално положение и буталото внимателно да се натиска нагоре.
3. Спринцовката вече може да бъде използвана.

Retacrit не трябва да се използва ако:

- запечатването на блистера е счупено или опаковка е повредена по какъвто и да е начин
- течността е оцветена или ако можете да видите плуващи частички в нея
- някаква течност е изтекла от предварително напълнената спринцовка или видимо се наблюдава конденз в запечатания блистер
- опаковката е била замразена по случайност

Този лекарствен продукт е предназначен единствено за еднократна употреба.

Да не се разклаща.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Hospira UK Limited
Horizon
Honey Lane
Hurley
Maidenhead
SL6 6RJ
Великобритания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/431/011 предварително напълнена спринцовка
EU/1/07/431/012 предварително напълнена спринцовка
EU/1/07/431/036 предварително напълнена спринцовка с предпазител за иглата
EU/1/07/431/037 предварително напълнена спринцовка с предпазител за иглата

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

Дата на първо разрешаване: 18 декември 2007 г.

Дата на последно подновяване: 15 ноември 2012 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Retacrit 8 000 IU/0,8 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 предварително напълнена спринцовка с 0,8 ml инжекционен разтвор съдържа 8 000 международни единици (IU) епоетин зета* (epoetin zeta*) (рекомбинантен човешки еритропоетин). Разтворът съдържа 10 000 IU епоетин зета на ml.

* Произведен чрез рекомбинантна ДНК технология в клетъчна линия от яйчник на китайски хамстер (СНО).

Помощно вещество с известно действие:

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 0,40 мг фенилаланин.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка.
Бистър, безцветен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

- Лечение на симптоматична анемия, свързана с хронична бъбречна недостатъчност (ХБН) при възрастни и педиатрични пациенти:
 - Лечение на анемия, свързана с хронична бъбречна недостатъчност при педиатрични и възрастни пациенти на хемодиализа и възрастни пациенти на перитонеална диализа (вж. точка 4.4).
 - Лечение на тежка анемия от бъбречен произход, придружавана от клинични симптоми при възрастни пациенти с бъбречна недостатъчност, които още не са подложени на диализа (вж. точка 4.4).
- Лечение на анемия и редуциране на необходимостта от трансфузия при възрастни пациенти, подложени на химиотерапия за солидни тумори, злокачествен лимфом или мултиплен миелом и с риск от трансфузия, преценени въз основа на общия статус на пациента (напр. сърдечно-съдов статус, анемия, датираща преди началото на хемотерапията).
- Retacrit може да се използва за увеличаване на добива автоложна кръв от пациентите, включени в програма за предоперативно кръводаряване. Употребата му при това показание трябва да бъде съобразена със съобщенията за повишен риск от тромбоемболични явления. Лечението трябва да се прилага само при пациенти с умерена анемия (без железен дефицит), при условие, че планираната голяма хирургическа интервенция изисква трансфузия на голям обем кръв (4 или повече единици кръв за жени и/или 5 или повече единици за мъже), а кръво-консервиращи процедури не са възможни или са недостатъчни.
- Retacrit може да се използва за намаляване на експозицията при преливане на алогенна кръв на възрастни пациенти без железен дефицит, преди голяма елективна ортопедична операция, при които има голям риск от хемотрансфузионни усложнения. Употребата трябва да бъде ограничена предимно при пациенти с умерена анемия (Hb 10-13 g/dl), които не са

били поставени на предходно даряване по автоложна програма, и очаквана умерена кръвозагуба (900 до 1 800 ml).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Retacrit трябва да се започне под наблюдението на лекари с опит в лечението на пациенти с по-горните показания.

Дозировка

Лечение на симптоматична анемия при възрастни и педиатрични пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Retacrit трябва да се прилага подкожно или интравенозно.

Целевата концентрация на хемоглобина е между 10 и 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l) с изключение на педиатрични пациенти, при които концентрацията трябва да бъде между 9,5 и 11 g/dl (5,9-6,8 mmol/l). Не трябва да се превишава горната граница на таргетната хемоглобинова концентрация.

Симптомите и последствията на анемията могат да варират в зависимост от възрастта, пола и цялостното влияние на заболяването върху продължителността и качеството на живот; необходима е лекарска оценка на клиничния ход и състоянието на всеки отделен пациент. Retacrit трябва да се прилага подкожно или интравенозно с цел повишаване на хемоглобина до не повече от 12 g/dl (7,5 mmol/l). Поради интраиндивидуална вариабилност е възможно понякога да се наблюдават отделни стойности на хемоглобина за даден пациент над или под желаното ниво. Вариабилността на хемоглобина трябва да се овладява чрез контролиране на дозата, като таргетния диапазон за стойностите на хемоглобина е 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Трябва да се избягва поддържане на нива на хемоглобина над 12 g/dl; указания за съответно адаптиране на дозата, когато нивата на хемоглобина надхвърлят 12 g/dl (7,5 mmol/l), са дадени по-долу. Трябва да се избягва повишение на хемоглобина с над 2 g/dl (1,25 mmol/l) за период от четири седмици. Ако това се случи, трябва да се извърши съответно адаптиране на дозата според указанията.

Пациентите трябва да се наблюдават внимателно, за да е сигурно, че се използва най-ниската одобрена ефективна доза на Retacrit за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията, като същевременно се поддържа концентрация на хемоглобина по-ниска или равна на 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Необходимо е внимание при повишаване на дозата на Retacrit при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност. При пациенти, при които хемоглобинът са повлиява слабо от Retacrit, трябва да се помисли за алтернативни обяснения на слабия отговор (вж. точки 4.4 и 5.1).

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност и клинично установен исхемична болест на сърцето или конгестивна сърдечна недостатъчност, поддържаната хемоглобинова концентрация не трябва да превишава горната граница на целевата хемоглобинова концентрация.

Възрастни пациенти на хемодиализа

Retacrit трябва да се прилага подкожно или интравенозно.

Лечението се разделя на два етапа:

1. Коригираща фаза: 50 IU/kg 3 пъти седмично. Когато е необходимо коригиране на дозата, това трябва да се извърши постепенно за поне четири седмици. Всеки път увеличаването или намаляването на дозата трябва да бъде с 25 IU/kg 3 пъти седмично.
2. Поддържаща фаза: Адаптирането на дозата, с цел да се поддържат стойности на хемоглобина (Hb) на желаното ниво от 10 до 12 g/dl (6,2 - 7,5 mmol/l). Общата препоръчителна седмична доза, е между 75 и 300 IU/kg.

От получените клинични данни може да се заключи, че при пациенти с много ниско първоначално ниво на хемоглобин (< 6 g/dl or < 3,75 mmol/l), може да са необходими по-високи поддържащи дози, отколкото при пациенти, при които първоначално анемията е била не толкова тежка (Hb > 8 g/dl или > 5 mmol/l).

Педиатрични пациенти на хемодиализа

Лечението се разделя на два етапа:

1. Коригираща фаза: 50 IU/kg, 3 пъти седмично, интравенозен път на приложение. Когато е необходима корекция на дозата, това трябва да се извърши постепенно, с увеличаване на дозата с 25 IU/kg, 3 пъти седмично, на интервали от поне 4 седмици, докато се постигне желаният резултат.
2. Поддържаща фаза: Адаптиране на дозата, с цел да се поддържат стойности на хемоглобина (Hb) в кръвта, на желаното ниво от 9,5 до 11 g/dl (5,9-6,8 mmol/l).

Обикновено деца и юноши с тегло под 30 kg се нуждаят от по-висока поддържаща доза, отколкото възрастни и деца с тегло над 30 kg.. Следните поддържащи дози са наблюдавани при клинични изпитвания след 6 месечно лечение:

Тегло (kg)	Доза (IU/kg, прилагана 3 пъти седмично)	
	Медиана	Обикновена поддържаща доза
< 10	100	75-150
10-30	75	60-150
> 30	33	30-100

От наличните клинични данни може да се заключи, че пациенти с много ниско първоначално ниво на хемоглобин (< 6,8 g/dl or < 4,25 mmol/l), може да се нуждаят от по-високи поддържащи дози, отколкото пациенти с по-висока първоначална стойност на хемоглобина (> 6,8 g/dl или > 4,25 mmol/l).

Възрастни пациенти на перитониална диализа

Retacrit трябва да се прилага подкожно или интравенозно.

Лечението се разделя на два етапа:

1. Коригираща фаза: Начална доза от 50 IU/kg 2 пъти седмично.
2. Поддържаща фаза: Адаптиране на дозата, с цел да се поддържат стойности на хемоглобина (Hb) в кръвта, на желаното ниво от 10 до 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l); поддържаща доза между 25 и 50 IU/kg, 2 пъти седмично, в две еднакви инжекции.

Възрастни пациенти с бъбречна недостатъчност, които още не са подложени на диализа

Retacrit трябва да се прилага подкожно или интравенозно.

Лечението се разделя на два етапа:

1. Коригираща фаза: Начална доза от 50 IU/kg 3 пъти седмично, последван от увеличаване на дозата с 25 IU/kg (3 пъти седмично), докато се постигне желаният резултат (увеличаването на дозата трябва да се извърши за поне 4 седмици).
2. Поддържаща фаза: По време на поддържащата, фаза Retacrit може да се прилага 3 пъти седмично, както и, в случай на подкожно приложение, веднъж седмично или веднъж на всеки 2 седмици. Необходимо е подходящо адаптиране на дозата и дозовите интервали, с цел да се поддържат стойности на хемоглобина (Hb) в кръвта на желаното ниво от 10 и 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l). Удължените дозови интервали може да изискват повишаване на дозата.

Максималната доза не трябва да превишава 150 IU/kg 3 пъти седмично, 240 IU/kg (до максимум 20 000 IU) веднъж седмично или 480 IU/kg (до максимум 40 000 IU) веднъж на всеки две седмици.

Лечение на пациенти с анемия, индуцирана от химиотерапия

Retacrit трябва да се прилага подкожно при пациенти с анемия (т.е. концентрация на хемоглобин ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)). Симптомите и последствията на анемията могат да варират в зависимост от възрастта, пола и цялостното влияние на заболяването върху продължителността и качеството на живот; необходима е лекарска оценка на клиничния ход и състоянието на всеки отделен пациент.

Поради интраиндивидуална вариабилност е възможно понякога да се наблюдават отделни стойности на хемоглобина за даден пациент над и под желаното ниво. Вариабилността на хемоглобина трябва да се овладява чрез контролиране на дозата, като таргетния диапазон за стойностите на хемоглобина е 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l). Трябва да се избягва поддържане на нива на хемоглобина над 12 g/dl (7,5 mmol/l); указания за съответно адаптиране на дозата, когато нивата на хемоглобина надхвърлят 12 g/dl (7,5 mmol/l), са дадени по-долу.

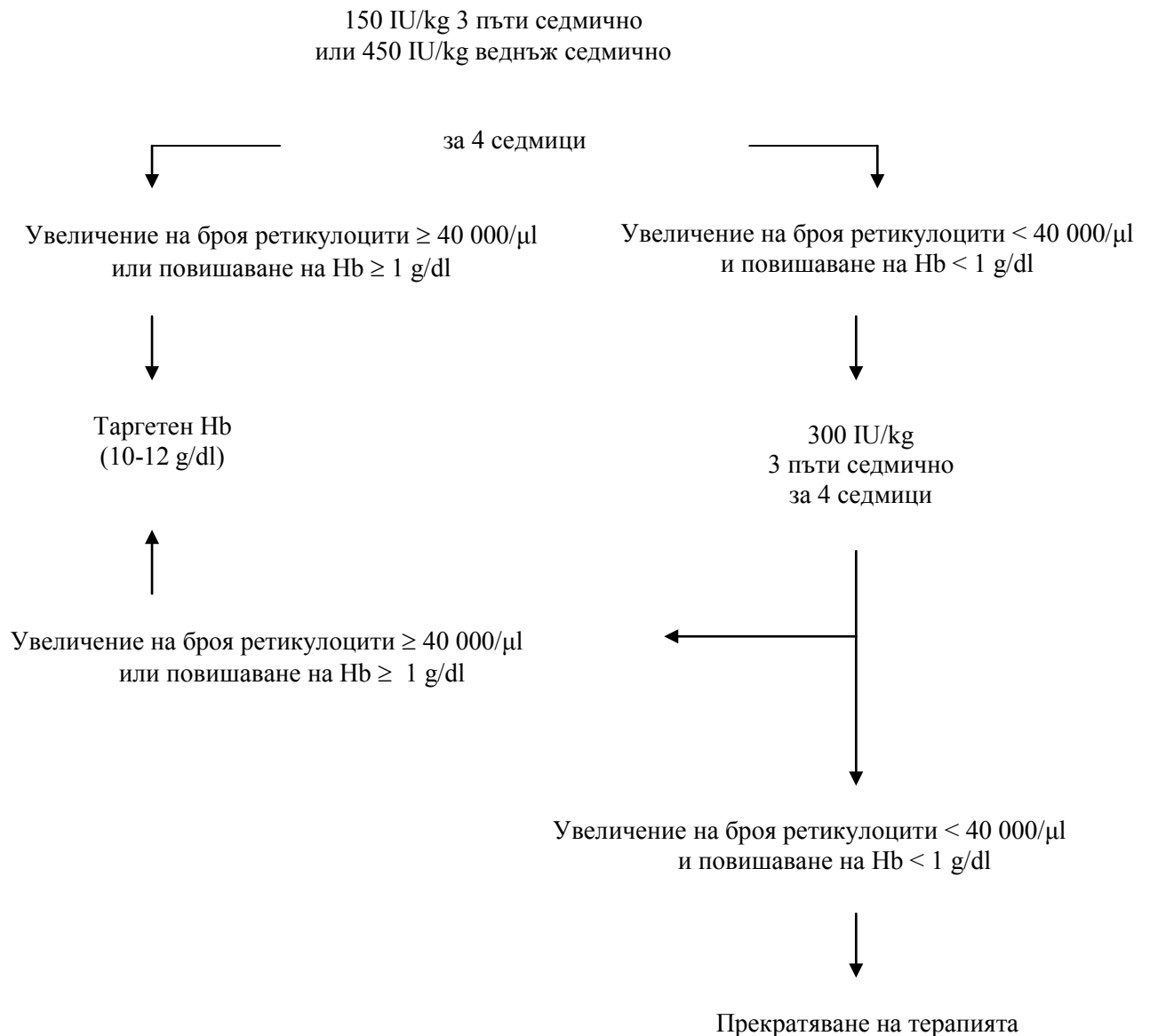
Пациентите трябва да се наблюдават внимателно, за да е сигурно, че се използва най-ниската одобрена доза на Retacrit за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията.

Retacrit лечението трябва да продължи до месец след края на химиотерапията.

Първоначалната доза е 150 IU/kg, прилагана подкожно, 3 пъти седмично. Като алтернативен вариант, Retacrit може да бъде инжектирано с първоначална доза 450 IU/kg, подкожно, веднъж седмично.

Ако хемоглобинът се увеличи с най-малко 1 g/dl (0,62 mmol/l) или броят ретикулоцитите е повишен $\geq 40\,000$ клетки/ μ l над основната стойност след 4 седмици от започване на лечението, дозата трябва да се задържи на 150 IU/kg, 3 пъти седмично или 450 IU/kg, веднъж седмично. Ако стойността на хемоглобина се увеличи с < 1 g/dl ($< 0,62$ mmol/l) и броят на ретикулоцитите нарасне с $< 40\,000$ клетки/ μ l над основната стойност, дозата трябва да се увеличи на 300 IU/kg, 3 пъти седмично. Ако след 4 допълнителни седмици на лечение при доза 300 IU/kg, 3 пъти седмично, хемоглобинът се увеличи с ≥ 1 g/dl (0,62 mmol/l) или броят на ретикулоцитите е нараснал до $\geq 40\,000$ клетки/ μ l, дозата трябва да се задържи на 300 IU/kg, 3 пъти седмично. Обаче, ако все пак хемоглобинът нарасне с < 1 g/dl ($< 0,62$ mmol/l) и броят на ретикулоцитите нарасне до $< 40\,000$ клетки/ μ l, над основната стойност, отговорът към лекарството е незадоволителен и лечението трябва да се прекрати.

Препоръчаната схема на прилагане е представена на следната диаграма:



Когато целта на лечението за отделен пациент е постигната, дозата следва да се намали с 25 до 50% с цел подържане на хемоглобина на това ниво. Следва да се обмисли подходящо титриране на дозата.

Адаптиране на дозата

При степен на нарастване на хемоглобина за едномесечно лечение $> 2 \text{ g/dl}$ ($> 1,25 \text{ mmol/l}$), дозата на Retacrit трябва да се намали с около 25-50%. Ако нивото на хемоглобин превишава 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), прекратете лечението, докато то се понижи до 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$) или по-ниско и след това подновете лечението със Retacrit с доза 25% по-ниска от предходната доза.

Лечение на хирургични пациенти включени в програма за автоложно кръвопреливане

Retacrit трябва да се прилага интравенозно.

По време на кръводаряване Retacrit трябва да се инжектира след завършване на процедурата по

кръводаряване.

Пациенти с лека степен на анемия (хематокрит: 33-39%), нуждаещи се от предварително депониране на ≥ 4 единици кръв, трябва да бъдат лекувани със Retacrit в доза 600 IU/kg (kg телесна маса), 2 пъти седмично, в продължение на 3 седмици преди операцията.

Всички пациенти, лекувани със Retacrit, трябва да получават адекватна добавка желязо (напр. дневна доза от 200 mg елементарно желязо, приемана перорално), докато трае курса на лечение. Добавянето на желязо трябва да започне колкото е възможно по-рано, дори и няколко седмици преди да започне предварителното депониране на автоложна кръв (автоложна хемотрансфузия), с цел да се постигне голям запас от желязо преди да започне лечението със Retacrit.

Лечение на възрастни пациенти, планирани за голяма елективна ортопедична операция:

Retacrit трябва да се прилага подкожно.

Доза от 600 IU/kg телесно тегло трябва да се прилага веднъж седмично за три седмици (дни 21-ви, 14-ти и 7-ми) преди операцията и в деня на операцията (ден 0). Когато се налага периода преди операцията да се съкрати на по-малко от три седмици, трябва да се приложи доза от 300 IU/kg телесно тегло дневно в 10 последователни дни преди операцията, в деня на операцията и 4 дни непосредствено след нея. Ако при провеждане на хематологични изследвания в предоперативния период хемоглобинът достигне ниво от 15 g/dl или повече, приложението на Retacrit трябва да се прекрати и да не се прилагат следващи дози .

Железеният дефицит трябва да бъде лекуван преди започване на лечението с Retacrit. В допълнение, по време на курса на лечение с Retacrit, всички пациенти трябва да получават допълнително адекватно количество желязо (напр. 200 mg елементарно желязо перорално дневно). Ако е възможно, приемът на желязо трябва да започне преди началото на лечението с Retacrit, за да се постигне задоволителен железен запас.

Начин на приложение

Интравенозно инжектиране

Дозата трябва да се въвежда за не по-малко от 1-5 минути, в зависимост от общата доза. При пациенти на хемодиализа болус инжекция може да се въведе по време на диализната процедура, чрез подходящ венозен вход на диализната линия. Като алтернативен вариант, инжекцията може да се приложи в края на диализата посредством фистулната игла, последвано от 10 ml разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%), за да се промие тръбичката и да се осигури пълното въвеждане на лекарство в кръвообращението.

По-бавно инжектиране е за предпочитане при пациенти, при които се наблюдават нежелани реакции със грипоподобни симптоми.

Retacrit не трябва да се въвежда чрез интравенозна инфузия или да се смесва с други лекарствени продукти (вж. точка 6.2).

Подкожно инжектиране

Максималният обем от 1 ml за едно място на инжектиране, обикновено не трябва да се превишава. В случай на по-големи обеми, трябва да се избера повече от едно място на инжектиране.

Инжекциите се поставят в крайниците или в предната коремна стена.

За указания относно работата с лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.б.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества
- Пациенти, с придобита (чиста) аплазия на еритроцитите (ПАЕ/PRCA) в следствие на лечение с някакъв еритропоетин, не трябва да приемат Retacrit или какъвто и да е друг еритропоетин (вж. точка 4.4).
- Неконтролирана хипотония
- При показание „увеличаване добива от автоложна кръв“: миокарден инфаркт или инсулт, получени в месеца преди лечението, нестабилна ангина пекторис, повишен риск от дълбока венозна тромбоза, като анамнеза за предишно венозно тромбоемболично заболяване.
- При показание за голяма елективна ортопедична операция: тежка коронарна, периферна артериална, каротидна или церебрална васкуларна болест, включително пациенти със скорошен миокарден инфаркт или церебрален васкуларен инцидент.
- Пациенти, които по каквато и да е причина не могат да получат адекватна антитромботична профилактика.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Обща информация

Както при всички пациенти получаващи еритропоетин, кръвното налягане може да се повиши по време на лечението със Retacrit. Кръвното налягане трябва да се следи отблизо и да се контролира адекватно при всички пациенти, които преди това не са лекувани с епоетин, както и при пациенти с предишно епоетиново лечение преди, в началото и по време на лечението със Retacrit. Може да се наложи да се добави лечение или да се увеличат лекарствата за високо кръвно. Ако кръвното налягане не може да се контролира, лечението със Retacrit трябва да се преустанови.

Retacrit трябва да се прилага с повишено внимание при наличие на епилепсия и хронична чернодробна недостатъчност.

При лечение с еритропоетин е възможно да се наблюдава умерено дозозависимо повишаване (в нормални граници) на броя на тромбоцитите. Това отзвучава в хода на продължителното лечение. Препоръчва се, броят на тромбоцитите да се следи редовно през първите 8 седмици от лечението.

Всички останали случаи на анемия (дефицит на желязо, хемолита, загуба на кръв, дефицит на витамин В₁₂ или фолиева киселина) трябва да бъдат взети под внимание и лекувани преди началото и по време на лечението със Retacrit. В повечето случаи количеството на серумния феритин (*желязо-съдържащ ензим*), се понижава едновременно с повишаването на хематокрита. С цел да се осигури оптимален отговор на действието на еритропоетин е необходимо да се осигури адекватен запас от желязо:

- Препоръчва се перорално приемане на добавки желязо, напр. 200-300 mg дневно (100-200 mg дневно за педиатрични пациенти), за пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, при които серумното ниво на феритин е под 100 ng/ml
- Перорален железен заместител 200-300 mg на ден се препоръчва за всички онкологични пациенти, при които насищането с трансферитин е под 20%

Всички тези допълнителни фактори на анемия също трябва внимателно да бъдат обмислени, когато се решава дали да се увеличи дозата от еритропоетин при онкологични пациенти.

Парадоксалното намаляване на хемоглобина и развиването на тежка анемия, свързана с ниски нива на ретикулоцитите, изискват прекъсване на лечението с епоетин и извършване на изследване за анти-еритропоетинови антитела. Докладвани са случаи на пациенти с хепатит С, лекувани с интерферон и рибавирин, при които едновременно са използвани епоетини. Епоетините не са утвърдени при лечението на анемия, свързана с хепатит С.

За да се подобри възможността за проследяване на средствата, стимулиращи еритропоезата (ESA), името на предписаното средство трябва да бъде ясно записано в досието на пациента.

Трябва винаги да се прилагат добрите практики за кръвни манипулации преди, по време на и малко след операцията.

Пациенти, планирани за големи елективни ортопедични оперативни интервенции

При пациенти, планирани за големи елективни ортопедични оперативни интервенции, причината за анемията трябва се установи и лекува по възможност преди началото на лечението с Retacrit.

Тромботичните събития могат да представляват риск за тази популация и тази възможност трябва да се прецени внимателно срещу очакваната полза от лечението.

Пациентите трябва да получат адекватна анти тромботична профилактика, тъй като могат да се появят тромботични и съдови събития при хирургични пациенти, особено при тези с подлежащо сърдечно-съдово заболяване. В допълнение, трябва да се вземат специални предпазни мерки при пациенти с предразположение за развитие на тромбоза на дълбоките вени (DVT). Освен това, при пациенти с изходен хемоглобин > 13 g/dl, не може да се изключи възможността лечението с Retacrit да е свързано с повишен риск от постоперативни тромботични/съдови събития. По тази причина той не трябва да се използва при пациенти с изходен хемоглобин > 13 g/dl.

Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Концентрация на хемоглобина

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, поддържаната концентрация на хемоглобина не трябва да надвишава горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, препоръчана в точка 4.2. При клинични проучвания е наблюдаван повишен риск от смърт, сериозни сърдечно-съдови събития или мозъчносъдови събития, включително инсулт, при прилагане на ESA за постигане на ниво на хемоглобина над 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Контролирани клинични проучвания не са показали значима полза от прилагането на епоетини, когато концентрацията на хемоглобина е повишена над нивата, необходими за постигане на контрол върху симптомите на анемията и с цел избягване на трансфузия на кръв.

Нивото на хемоглобин трябва да се измерва редовно, докато се постигнат стабилни стойности и периодично след това да се следи. Стойността на повишаване на хемоглобина трябва да бъде приблизително 1 g/dl (0,62 mmol/l) на месец и не трябва да превишава 2 g/dl (1,25 mmol/l) на месец, за да се минимизира рискът от развитие или влошаване на хипертония.

Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, лекувани със Retacrit, приложен подкожно, трябва да бъдат наблюдавани редовно за загуба на ефикасност, определена като липсващ или намален отговор на лечението със Retacrit при пациенти, които преди са се повлиявали от такава терапия.

Възможно е някои пациенти, с по-удължени интервали на дозиране (по-рядко от веднъж седмично) на епоетин, да не могат да поддържат адекватни нива на хемоглобин (виж точка 5.1)

и може да се нуждаят от увеличаване на дозата на епоетин. Нивата на хемоглобина трябва да се проследяват редовно.

Необходимо е внимание при повишаване на дозата на Retacrit при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, тъй като е възможно високите кумулативни дози епоетин да са свързани с повишен риск от смъртост, сериозни сърдечносъдови и мозъчносъдови събития. При пациенти със слабо повлияване на хемоглобина от епоетини, трябва да се помисли за алтернативни обяснения на слабия отговор (вж. точки 4.2 и 5.1).

Ако лечението с еритропоетин не предизвика желаната ответна реакция, това предполага бързо да се потърсят причините за това. Като такива могат да се разгледат: дефицит на желязо, фолиева киселина или витамин В₁₂, интоксикация с алуминий, инфекции по време на лечението, възпалителни или травматични епизоди, загуба на кръв, хемолиза, както и фиброза на костния мозък от всякакъв е вид.

Много рядко са докладвани случаи на ПАЕ, медирана от антитела при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, при които еритропоетин е въведен чрез подкожно инжектиране. При пациенти, при които се развива внезапна липса на ефикасност, характеризирана с понижаване на хемоглобина (1-2 g/dl на месец) и повишена нужда от кръвопреливане, броят на ретикулоцитите трябва да бъде определен и типичните причини за липсата на ответна реакция (напр. дефицит на желязо, фолиева киселина или витамин В₁₂, алуминиева интоксикация, инфекция или възпаление, загуба на кръв и/или хемолиза) да бъдат изследвани. Ако никой от посочените случаи не се установи, трябва да бъде обмислено изследване на костният мозък за диагноза ПАЕ.

Ако диагнозата е развитие на ПАЕ, лечението със Retacrit трябва незабавно да бъде прекратено и да се направят тестове за еритропоетинови антитела. Пациентите не трябва да сменят лекарствения продукт с друг, тъй като антиеритропоетиновите антитела кръстосано реагират с други еритропоетини. Други случаи на ПАЕ трябва да се отхвърлят и да се приложи подходящо лечение.

Препоръчва се редовно следене на броя на ретикулоцитите, за да се открие и предотврати възможна поява на неефикасност на лекарството при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност.

Хиперкалемия (високо ниво на К⁺ в кръвната плазма) бе наблюдавана при единични случаи. При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, лечение на анемия може да доведе до увеличаване на апетита и приемането на повече калий и протеини. Предписанието за диализа може да бъде адаптирано периодично, за да се поддържа нивото на урея, креатинин и калий в желаните граници. При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност серумните електролити трябва да бъдат наблюдавани. Ако се установят високи (или покачващи се) нива на серумния калий, трябва да се обмисли евентуално спиране на лечението с еритропоетин, докато се овладее хиперкалемията.

Често изискване по време на курса на лечение с еритропоетин е увеличаването на дозата на хепарин по време на хемодиализа, като резултат от повишаване на хематокрита. Възможно е запушване на диализната система, ако хепаринизацията не е оптимална.

На база на получената информация до днешна дата, лечението на анемия с еритропоетин при възрастни пациенти с бъбречна недостатъчност, които не са още на диализа, не води до ускоряване на прогресия на бъбречната недостатъчност.

Възрастни онкологични пациенти със симптоматична анемия, провеждащи химиотерапия

При пациенти с рак, подложени на хемотерапия, трябва да се вземе по внимание 2-3 седмично

забавяне между инжектирането на еритропоетин и появата на индуцирани от еритропоетина еритроцити, когато се преценява дали Retacrit терапията е подходяща (пациент с риск от належащо кръвопреливане).

Нивата на хемоглобин трябва да бъдат отчитани непрекъснато, докато се постигне стабилна стойност и да се измерват периодично след това. Ако стойността на увеличение на хемоглобина превиши 2 g/dl (1,25 mmol/l) на месец или хемоглобиновото ниво надвиши 12 g/dl (7,5 mmol/l), коригирането на дозата отбелязано в т. 4.2 трябва да се извърши без изменения, за да се минимизира риска от тромботични събития (вж. точка 4.2).

Тъй като се наблюдава повишаване на честотата на тромботични съдови инциденти (ТСИ) при пациенти с рак, получаващи еритропоетини, (вж. точка 4.8), този риск внимателно трябва да се обмисли и претегли спрямо възможните положителни резултати от лечението (със Retacrit), особено при онкологични пациенти, при които рискът от тромботични съдови инциденти е особено висок, като пациенти с високо наднормено тегло и пациенти с предишна анамнеза за ТСИ (напр. дълбоко венозна тромбоза или пулмонален емболизъм).

Възрастни хирургични пациенти в програма за автоложно кръвопреливане

Всички специални предупреждения и предпазни мерки, свързани с програмата за автоложна трансфузия, особено рутинната смяна на обема на лекарствения продукт, трябва стриктно да се съблюдават.

Потенциално развитие на туморни образувания

Епоетините са растежни фактори, които основно стимулират образуването на еритроцити. Рецептори за еритропоетин могат да бъдат експресирани на повърхността на различни видове ракови клетки. Както при всички растежни фактори, трябва да се вземе под внимание възможността епоетините да стимулират развитието на някакъв тип злокачествени образувания. При няколко контролирани проучвания лечението с епоетини не показва подобрене в общата преживяемост или намаляване на риска от прогресия на тумора при пациенти с анемия, свързана с рак.

Няколко контролирани клинични изпитвания, при които епоетини са прилагани на пациенти с различни често срещани тумори, включително сквамозен карцином на главата и шията, рак на белия дроб и рак на гърдата, показват необяснимо висока смъртност.

При контролирани клинични проучвания прилагането на епоетин алфа и други стимулиращи еритропоезата средства (ESAs) са довели до:

- съкратено време за прогресия на тумора при пациенти с авансирал карцином на главата и шията, подложени на лъчелечение, при прилагане с цел постигане на таргетно ниво на хемоглобин по-високо от 14 g/dl (8,7 mmol/l),
- скъсяване на общата преживяемост и повишаване на смъртността поради прогресия на заболяването към четвъртия месец при пациенти с метастатичен карцином на гърдата, подложени на химиотерапия, при прилагане с цел постигане на таргетно ниво на хемоглобин 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l),
- повишаване на риска от смърт, при прилагане с цел постигане на таргетно ниво на хемоглобин 12 g/dl (7,5 mmol/l), при пациенти с активна неоплазма, които не са подложени нито на химио-, нито на лъчетерапия. ESAs не са показани за употреба при тази популация пациенти.

Предвид изложеното по-горе в някои клинични случаи кръвопреливането трябва да бъде предпочитан метод на лечение за корекция на анемия при пациенти с раково заболяване. Решението за прилагане на рекомбинантни еритропоетини следва да се основава на оценка на

съотношението полза-риск с участието на отделния пациент и като се вземе под внимание специфичният клиничен контекст. Факторите, които трябва да бъдат разгледани, включват вида на тумора и неговия стадий, степента на анемия, вероятната продължителност на живот, околната среда, в която се лекува пациентът и предпочитанията му (вж. точка 5.1)

Този лекарствен продукт съдържа фенилаланин, който може да е вреден за пациенти с фенилкетонурия.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Няма доказателства, че лечението с еритропоетин изменя метаболизма на други лекарствени продукти.

Обаче, тъй като циклоспорин се свързва с червените кръвни клетки, то има голяма потенциална вероятност от взаимодействие с други лекарствени продукти. Ако еритропоетин се прилага едновременно с циклоспорин, нивото на циклоспорин в кръвта трябва да се изследва и да се коригира дозата циклоспорин, с повишаване на хематокрита.

Няма данни, показващи взаимодействие между епоетин алфа и G-CSF или GM-CSF по отношение на хематологичната диференциация или пролиферация на проби от туморна биопсия *in vitro*.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

До момента няма адекватни и добре контролирани проучвания при бременни жени. Изследвания с животни показват репродуктивна токсичност. (вж. точка 5.3). Не е известно дали екзогенен епоетин зета се екскретира в кърмата при хора. Следователно, еритропоетин трябва да бъде използван по време на кърмене и бременност само ако потенциалната полза от лечението надвишава потенциалния риск за зародиша.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Retacrit няма или има незначително влияние върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Данните от клинични проучвания със Retacrit съблюдават профила за безопасност на други разрешени за употреба еритропоетини. Базирано на резултатите от клиничните изпитвания с други разрешени за употреба еритропоетини, при приблизително 8% от пациентите лекувани с еритропоетин се очаква да получат нежелани реакции. Нежелателни лекарствени реакции по време на лечението с еритропоетин са наблюдавани предимно при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност или злокачествени тумори. Тези нежелани реакции най-често са доза-зависимо повишено кръвно налягане и главоболие. Може да възникне хипертонична криза със симптоми, подобни на енцефалопатия. Особено внимание трябва да се обърне на появата на внезапно пронизващо наподобяващо мигрена главоболие като възможен предупредителен сигнал.

Наблюдавана е конгестия на дихателните пътища, която включва събития на конгестия на горните дихателни пътища, назална конгестия и назофарингит, при проучвания с удължен

интервал на дозиране, при възрастни пациенти с бъбречна недостатъчност, които все още не са подложени на диализа.

Има съобщения за тромботични/съдови събития, като миокардна исхемия, миокарден инфаркт, мозъчно-съдови инциденти (мозъчен кръвоизлив и мозъчен инфаркт), преходни исхемични атаки, тромбоза на дълбоките вени, артериална тромбоза, белодробна емболия, аневризми, тромбоза на ретината, както и тромбозирание в изкуствен бъбрек при пациенти, получаващи продукти, съдържащи еритропоетин.

Антитяло-медирана еритробластопения (PRCA) се съобщава след месеци до години лечение с епоетин алфа. При повечето от тези пациенти са наблюдавани антитела срещу еритропоетините (вж. точка 4.3 и 4.4).

Таблично представяне на нежеланите реакции

В тази част нежеланите лекарствени реакции са дефинирани както следва: много чести (>1/10); чести (>1/100 до <1/10); нечести (>1/1 000 до <1/100); редки (>1/10 000 до <1/1 000); много редки (<1/10 000), с неизвестна честота (честотата не може да бъде оценена от наличните данни).

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Честотата може да варира в зависимост от показанието.

СОК	Честота	НЛР
Нарушения на кръвта и лимфната система	много редки	тромбоцитоза (вж. точка 4.4)
	неизвестна честота	антитяло-медирана еритробластопения (PRCA)
Нарушения на имунната система	редки	реакции на свръхчувствителност
	много редки	анафилактична реакция
Нарушения на нервната система	много чести	замаяност (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
		главоболие (пациенти с ракови заболявания)
	чести	инсулт
		замаяност (пациенти с ракови заболявания)
		главоболие (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
	нечести	мозъчен кръвоизлив
неизвестна честота	мозъчен инфаркт	
	хипертонична енцефалопатия	

		преходни исхемични атаки
Нарушения на очите	неизвестна честота	тромбоза на ретината
Сърдечни нарушения	неизвестна честота	миокарден инфаркт
		миокардна исхемия
Съдови нарушения	чести	тромбоза на дълбоките вени (пациенти с ракови заболявания)
		повишено кръвно налягане
	неизвестна честота	аневризми
		артериална тромбоза
		тромбоза на дълбоките вени (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
		хипертонична криза
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	чести	белодробна емболия (пациенти с ракови заболявания)
	нечести	конгестия на дихателните пътища
	неизвестна честота	белодробна емболия (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	чести	неспецифични кожни обриви
	много редки	ангиоедем
	Неизвестна честота	Пруритус
Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителната тъкан	много чести	болки в ставите (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
	чести	болки в ставите (пациенти с ракови заболявания)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	много чести	грипоподобни симптоми (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
		усещане за слабост (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
		уморяемост (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
	чести	грипоподобни симптоми (пациенти с ракови заболявания)
		чувство на слабост (пациенти с ракови заболявания)

		уморяемост (пациенти с ракови заболявания)
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	чести	тромбозирание в изкуствен бъбрек

Възрастни и педиатрични пациенти на хемодиализа, възрастни пациенти на перитонеална диализа и възрастни пациенти с бъбречна недостатъчност, които още не са подложени на диализа

Най-честата нежелана лекарствена реакция при лечение с епоетин алфа е доза-зависимо повишаване на кръвното налягане или влошаване на вече съществуваща хипертония. Това повишаване на кръвното налягане може да бъде лекувано с лекарствени продукти. Освен това се препоръчва проследяване на кръвното налягане, особено в началото на лечението. При отделни пациенти с нормално или ниско кръвно налягане са наблюдавани също и следните реакции: хипертонична криза със симптоми подобни на енцефалопатия (напр. главоболие и състояние на обърканост) и генерализирани тонично-клонични гърчове, изискващи незабавен преглед от лекар и интензивни медицински грижи. Особено внимание трябва да се обърне на внезапно произващо главоболие, наподобяващо мигрена, като възможен предупредителен сигнал.

Възможно е да възникнат шънтови тромбози, особено при пациенти с тенденция към хипотония или чиито артерио-венозни фистули показват усложнения (напр. стенози, аневризми и др.). Ранния преглед на шънта и профилактика на тромбозата чрез приложение на ацетилсалицилова киселина, например, се препоръчва при тези пациенти.

Възрастни онкологично болни пациенти със симптоматична анемия, на химиотерапия

Възможно е да възникне хипертония при пациенти, лекувани с епоетин алфа. Следователно нивото на хемоглобина и кръвното налягане трябва да бъдат внимателно проследявани.

Увеличаване на броя на тромбо-вакуларните събития (вж. точка 4.4 и 4.8 - Общи) се наблюдава при пациенти, получаващи продукти, съдържащи еритропоетин.

Хирургични пациенти

Независимо от лечението с еритропоетин, е възможна поява на тромботични и сърдечносъдови явления при хирургични пациенти със подлежащо сърдечносъдово заболяване, следващо повтаряща се флеботомия. Следователно обмяна на рутинен обем – кръв трябва да се извършва за такива пациенти.

При пациенти с изходен хемоглобин > 13 g/dl, не може да се изключи възможността, лечението с Retacrit да е свързано с повишен риск от постоперативни тромботични/съдови събития.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Терапевтичните възможности на еритропоетина са изключително големи. Предозиране с еритропоетин може да предизвика ефекти, които подсилват фармакологичния ефект на хормона. Флеботомия може да бъде извършена, ако се наблюдават изключително високи нива на хемоглобин. При необходимост, трябва да бъдат осигурени допълнителни поддържащи грижи.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други антианемични препарати, еритропоетин
АТС код: B03XA01

Retacrit е биоподобен лекарствен продукт. Подробна информация е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

Фармакодинамични ефекти

Еритропоетин е гликопротеин, фактор стимулиращ митозата и диференциращ хормон, който участва при формирането на еритроцитите от техните прекурсори – стволовите клетки в костния мозък.

Молекулната маса на еритропоетина е 32 000 – 40 000 Далтона. Протеиновата част на молекулата заема около 58% от общата молекулна маса и се състои от 165 аминокиселини. Четирите въглехидратни вериги са свързани към протеиновата част, чрез три N-гликозидни връзки и една O-гликозидна връзка. Епоетин зета е идентичен по своя аминокиселинен състав и въглехидратно съдържание с ендогенния човешки еритропоетин, който е изолиран от урината на анемични пациенти.

Биологичната ефикасност на еритропоетина е демонстрирана в множество модели върху животни *in vivo* (нормален и анемичен плъх, полицитемична мишка). След прилагането на еритропоетин, броят на еритроцитите, стойността на хемоглобина (Hb), броят на ретикулоцитите и количеството на инкорпорирания ⁵⁹Fe се увеличават.

Наблюдавано бе повишено инкорпориране на ³H-тимидин в еритроидни ядрени клетки от далак *in vitro* (клетъчна култура от далак на мишка), след инкубиране с еритропоетин. С помощта на клетъчни култури от човешки костно-мозъчни, може да се покаже, че еритропоетин стимулира специфично еритропоезата и не оказва влияние върху левкопоезата. Цитотоксична активност на еритропоетин върху клетки на костен мозък не е наблюдавана.

Подобно на други кръвотворни растежни фактори, еритропоетин показва *in vivo* стимулиращо действие върху човешки ендотелни клетки.

Възрастни пациенти с бъбречна недостатъчност, които все още не са подложени на диализа

В 2 проучвания с удължен интервал на дозиране на еритропоетин (3 пъти седмично, веднъж седмично, веднъж на всеки 2 седмици и веднъж на всеки 4 седмици) някои пациенти с по-дълги дозови интервали не са поддържали адекватни нива на хемоглобин и са достигнали нива на хемоглобин, дефинирани в протокола като критерий за отпадане (0% в групата с интервал на дозиране веднъж седмично, 3,7% в групата с дозиране веднъж на всеки 2 седмици и 3,3% в групата с дозиране веднъж на всеки 4 седмици).

Клинична ефикасност и безопасност

721 онкологични пациенти, получаващи не-платинова хемотерапия, бяха включени в три плацебо – контролирани изследвания, 389 пациенти с хематологични злокачествени заболявания (221 рецидивиращ миелом, 144 не-ходжкинови лимфоми (non-Hodgkin's) и 24 други хематологични злокачествени заболявания) и 332 с солидни тумори (172 с тумор на гърдата, 64 гинекологични, 23 белодробни, 22 простатни, 21 стомашно-чревни и 30 с друг вид тумори). 2 697 онкологични пациенти, получаващи не-платинова химиотерапия, 1 895 със солидни тумори (683 с тумор на гърдата, 260 белодробни, 174 гинекологични, 300 стомашно-чревни и 478 с друг вид тумори) и 802 с хематологични злокачествени заболявания, бяха включени в две големи, отворени проучвания.

При едно проспективно, рандомизирано двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване, включващо 375 анемични пациенти, с разновидни не-миелоидни злокачествени заболявания, получаващи не-платинова химиотерапия, се забеляза значително редуциране на свързаните с анемия усложнения (напр. изтощение, понижена енергичност и активност). Получените стойности са получени на базата на следните инструменти и скали: обща скала за Функционална оценка на противоракова терапия - анемия (Functional assessment of Cancer Therapy-Anaemia (FACT-An)), FACT-An скала за уморяемост, както и Онкологична линейна аналогова скала (Cancer Linear Analogue Scale (CLAS)). Други две, по-малки, рандомизирани, плацебо контролирани изпитвания, не показват значително подобрене в качеството на жизнените параметри по скала EORTC-QLQ-C30 или съответно CLAS скала.

Еритропоетин е растежен фактор, който преди всичко стимулира образуването на еритроцити. Еритропоетинови рецептори могат да бъдат експресирани на повърхността на различни видове ракови клетки.

Преживяемостта и прогресията на тумора са изпитвани при пет големи контролирани проучвания, обхващащи общо 2 833 пациенти, от които четири са двойно-слепи плацебо контролирани и едно – отворено проучване. В проучванията са включени или пациенти, лекувани с химиотерапия (две проучвания), или са използвани популации пациенти, при които не са показани стимулиращи еритропоезата средства: анемия при пациенти с ракови заболявания, които не са на лечение с химиотерапия и пациенти с карцином на главата и шията, подложени на лъчелечение. Таргетното ниво на хемоглобина при две от проучванията е $> 13 \text{ g/dl}$; при останалите три проучвания - $12\text{-}14 \text{ g/dl}$. При отвореното проучване не е установена разлика по отношение на общата преживяемост между пациентите, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин и контролите. При четирите плацебо контролирани проучвания коефициентът на риск за общата преживяемост е в диапазона между 1,25 и 2,47 в полза на контролите. Тези проучвания показват стабилна, необяснима, статистически значима свръхсмъртност при пациенти с анемия, свързана с различни често срещани ракови заболявания, които получават рекомбинантен човешки еритропоетин в сравнение с контролите. Резултатът за обща преживяемост при проучванията не може да бъде обяснен задоволително с разликите в честотата на тромбоза и свързаните усложнения между пациентите, получавали рекомбинантен човешки еритропоетин, и тези от контролната група.

Направен е и систематичен обзор, обхващащ над 9 000 пациенти с ракови заболявания от общо 57 клинични проучвания. В резултат на мета-анализа на данните за обща преживяемост точката на коефициент на риск е оценена на 1,08 в полза на контролите (95% ДИ: 0,99, 1,18; 42 проучвания и 8 167 пациенти). Наблюдаван е повишен относителен риск от тромбоемболични събития (RR 1,67, 95% ДИ: 1,35, 2,06, 35 проучвания и 6 769 пациенти) при пациенти, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин. Съществува повишен риск за тромбоемболични събития при пациенти с ракови заболявания, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин и не може да бъде изключен негативен ефект върху общата преживяемост. Не е ясно до каква степен тези резултати могат да се отнасят за прилагането на рекомбинантен човешки

еритропоетин при пациенти с неоплазми, които са на лечение с химиотерапия, с цел постигане на таргетно ниво на хемоглобина под 13 g/dl, тъй като обзорните данни включват малко на брой пациенти с такива характеристики.

Направени са също и анализи на данните на ниво пациент при повече от 13 900 раково болни пациенти (химио-, радио-, химио-радио- терапия или без лечение), участващи в 53 контролирани клинични проучвания, включващи различни епоетини. Мета-анализа на данните за обща преживяемост извежда приблизително съотношение за опасност от 1.06 в полза на контролите (95% CI: 1.00, 1.12; 53 проучвания и 13 933 пациенти) а при пациенти с рак, получаващи химиотерапия общото отношение на опасност от преживяемост беше 1.04 (95% CI: 0.97, 1.11; 38 проучвания и 10 441 пациенти). Мета-анализите показват също така идентично чувствително увеличен относителен риск от тромбоемболични прояви при пациенти с рак, получаващи рекомбинантен човешки еритропоетин (вж. точка 4.4).

В рандомизирано двойно-сляпо плацебо контролирано проучване на 4 038 пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, които не са на диализа и имат диабет тип 2 и ниво на хемоглобина ≤ 11 g/dL, пациентите са получили или лечение с дарбепоедин алфа за достигане на таргетно ниво на хемоглобина 13 g/dL или плацебо (вж. точка 4.4). Проучването не е постигнало основната цел да демонстрира намаляване на риска от смъртност независимо от причината, сърдечносъдова заболяемост или краен стадий на бъбречно заболяване. Анализ на отделните компоненти на of the composite endpoints showed the following HR (95% CI): смърт 1,05 (0,92, 1,21), инсулт 1,92 (1,38, 2,68), конгестивна сърдечна недостатъчност (CHF) 0,89 (0,74, 1,08), миокарден инфаркт (MI) 0,96 (0,75, 1,23), хоспитализация поради миокардна исхемия 0,84 (0,55, 1,27), краен стадий на бъбречно заболяване 1,02 (0,87, 1,18).

Извършени са сборни *post-hoc* анализи на клинични проучвания с ESAs при пациенти с ХБН (които са на диализа, не са на диализа, имат или нямат диабет). Наблюдавана е тенденция към повишен риск от обща смъртност, сърдечносъдови и мозъчносъдови събития, свързани с високи кумулативни дози ESA, независимо от наличието или отсъствието на диабет или диализа (вж. точки 4.2 и 4.4).

5.2 Фармакокинетични свойства

Интравенозен път на приложение

Измерването на еритропоетин след многократно интравенозно приложение показва, че полуживотът на протеина в здрави доброволци е приблизително 4 часа и донякъде по-продължителен полуживот при пациенти с бъбречна недостатъчност – около 5 часа. При деца е докладван полуживот от приблизително 6 часа .

Подкожен път на приложение

Нивата на серумен еритропоетин, инжектиран подкожно, са значително по-ниски от нивата, получени при интравенозно инжектиране. Нивата се повишават бавно и достигат пик между 12 и 18 часа, след прилагането. Стойността на пика е винаги под тази на пика, получен при интравенозно инжектиране (приблизително 1/20 от стойността).

Не се наблюдава акумулиране: нивата остават постоянни, независимо дали са определени 24 часа след първата инжекция или 24 часа след последната инжекция.

Полуживотът на еритропоетин след подкожно инжектиране е трудно да се определи и е оценен около 24 часа. Бионаличността на подкожно инжектирания еритропоетин е много по-ниска от тази при интравенозно инжектирания лекарствен продукт и е приблизително 20%.

5.3 Предклинични данни за безопасност

По време на някои предклинични токсикологични проучвания при кучета и плъхове, но не при маймуни, лечението с еритропоетин бе свързано с субклинична фиброза на костния мозък (фиброзата на костния мозък е познато усложнение на хроничната бъбречна недостатъчност при хората и може да се свърже с вторична хиперфункция на паратироидната жлеза или неизвестни фактори). Тези инциденти с костно-мозъчна фиброза не се увеличават при изследване на хемодиализни пациенти, които са лекувани с еритропоетин в продължение на 3 години, в сравнение с подобрена контролна група пациенти на диализа, които не са били лекувани с еритропоетин.

Проучвания при животни показват, че когато еритропоетин се прилага в 20 пъти по-висока доза от препоръчителната седмична доза за човек, това води до намаляване на ембрионалното тегло, забавена осификация и повишена смъртност при зародишите. Тези изменения се обясняват като вторични от намаленото телесно тегло на майчиния организъм.

При тестове за мутагенност в бактериални и еукариотни (от бозайник) клетъчни култури и *in vivo* микроядрен тест с мишки, еритропоетин не показва никакви изменения. Продължителни изследвания за канцерогенност не са провеждани. Съобщенията в литературата за това дали еритропоетин играе важна ключова роля като фактор при пролиферацията на тумори са противоречиви. Тези доклади са на базата на *in vitro* находки, получени за човешки туморни проби, но са с неопределена важност за клиничната ситуация.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Динатриев фосфат дихидрат
Натриев дихидроген фосфат дихидрат
Натриев хлорид
Калциев хлорид дихидрат
Полисорбат 20
Глицин
Левцин
Изолевцин
Треонин
Глутаминова киселина
Фенилаланин
Вода за инжекции
Натриев хидроксид (за коригиране на рН)
Хлороводородна киселина (за коригиране на рН)

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

30 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

За целите на амбулаторната употреба пациентът може да извади продукта от хладилника и да го съхранява на стайна температура (не по-висока от 25°C) еднократно за период от най-много 3 дни.

6.5 Данни за опаковката

0,8 ml разтвор в предварително напълнена спринцовка от стъкло тип I, с фиксирана инжекционна игла от стомана и бутало с PTFE покритие, със или без предпазител за иглата.

Всяка опаковка съдържа 1 или 6 предварително напълнени спринцовки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Инструкции за работа със Retacrit:

1. След изваждането на една от спринцовките от блистер-опаковката, проверете дали лекарственият разтвор е бистър, прозрачен и практически без никакви видими частички.
2. Предпазителят се отстранява от инжекционната игла и въздухът се изгонва от спринцовката и иглата като спринцовката трябва да се държи във вертикално положение и буталото внимателно да се натиска нагоре.
3. Спринцовката вече може да бъде използвана.

Retacrit не трябва да се използва ако:

- запечатването на блистера е счупено или опаковка е повредена по какъвто и да е начин
- течността е оцветена или ако можете да видите плуващи частички в нея
- някаква течност е изтекла от предварително напълнената спринцовка или видимо се наблюдава конденз в запечатания блистер
- опаковката е била замразена по случайност

Този лекарствен продукт е предназначен единствено за еднократна употреба.

Да не се разклаща.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Hospira UK Limited
Horizon
Honey Lane
Hurley
Maidenhead
SL6 6RJ
Великобритания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/431/013 предварително напълнена спринцовка

EU/1/07/431/014 предварително напълнена спринцовка
EU/1/07/431/038 предварително напълнена спринцовка с предпазител за иглата
EU/1/07/431/039 предварително напълнена спринцовка с предпазител за иглата

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

Дата на първо разрешаване: 18 декември 2007 г.
Дата на последно подновяване: 15 ноември 2012 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Retacrit 10 000 IU/1,0 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 предварително напълнена спринцовка с 1,0 ml инжекционен разтвор съдържа 10 000 международни единици (IU) епоетин зета* (epoetin zeta*) (рекомбинантен човешки еритропоетин). Разтворът съдържа 10 000 IU епоетин зета на ml.

* Произведен чрез рекомбинантна ДНК технология в клетъчна линия от яйчник на китайски хамстер (СНО).

Помощно вещество с известно действие:

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 0,50 мг фенилаланин.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка.
Бистър, безцветен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

- Лечение на симптоматична анемия, свързана с хронична бъбречна недостатъчност (ХБН) при възрастни и педиатрични пациенти:
 - Лечение на анемия, свързана с хронична бъбречна недостатъчност при педиатрични и възрастни пациенти на хемодиализа и възрастни пациенти на перитонеална диализа (вж. точка 4.4).
 - Лечение на тежка анемия от бъбречен произход, придружавана от клинични симптоми при възрастни пациенти с бъбречна недостатъчност, които още не са подложени на диализа (вж. точка 4.4).
- Лечение на анемия и редуциране на необходимостта от трансфузия при възрастни пациенти, подложени на химиотерапия за солидни тумори, злокачествен лимфом или мултиплен миелом и с риск от трансфузия, преценени въз основа на общия статус на пациента (напр. сърдечно-съдов статус, анемия, датираща преди началото на хемотерапията).
- Retacrit може да се използва за увеличаване на добива автоложна кръв от пациентите, включени в програма за предоперативно кръводаряване. Употребата му при това показание трябва да бъде съобразена със съобщенията за повишен риск от тромбоемболични явления. Лечението трябва да се прилага само при пациенти с умерена анемия (без железен дефицит), при условие, че планираната голяма хирургическа интервенция изисква трансфузия на голям обем кръв (4 или повече единици кръв за жени и/или 5 или повече единици за мъже), а кръво-консервиращи процедури не са възможни или са недостатъчни.
- Retacrit може да се използва за намаляване на експозицията при преливане на алогенна кръв на възрастни пациенти без железен дефицит, преди голяма елективна ортопедична операция, при които има голям риск от хемотрансфузионни усложнения. Употребата трябва да бъде ограничена предимно при пациенти с умерена анемия (Hb 10-13 g/dl), които не са

били поставени на предходно даряване по автоложна програма, и очаквана умерена кръвозагуба (900 до 1 800 ml).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Retacrit трябва да се започне под наблюдението на лекари с опит в лечението на пациенти с по-горните показания.

Дозировка

Лечение на симптоматична анемия при възрастни и педиатрични пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Retacrit трябва да се прилага подкожно или интравенозно.

Целевата концентрация на хемоглобина е между 10 и 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l) с изключение на педиатрични пациенти, при които концентрацията трябва да бъде между 9,5 и 11 g/dl (5,9-6,8 mmol/l). Не трябва да се превишава горната граница на таргетната хемоглобинова концентрация.

Симптомите и последствията на анемията могат да варират в зависимост от възрастта, пола и цялостното влияние на заболяването върху продължителността и качеството на живот; необходима е лекарска оценка на клиничния ход и състоянието на всеки отделен пациент. Retacrit трябва да се прилага подкожно или интравенозно с цел повишаване на хемоглобина до не повече от 12 g/dl (7,5 mmol/l). Поради интраиндивидуална вариабилност е възможно понякога да се наблюдават отделни стойности на хемоглобина за даден пациент над или под желаното ниво. Вариабилността на хемоглобина трябва да се овладява чрез контролиране на дозата, като таргетния диапазон за стойностите на хемоглобина е 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Трябва да се избягва поддържане на нива на хемоглобина над 12 g/dl; указания за съответно адаптиране на дозата, когато нивата на хемоглобина надхвърлят 12 g/dl (7,5 mmol/l), са дадени по-долу. Трябва да се избягва повишение на хемоглобина с над 2 g/dl (1,25 mmol/l) за период от четири седмици. Ако това се случи, трябва да се извърши съответно адаптиране на дозата според указанията.

Пациентите трябва да се наблюдават внимателно, за да е сигурно, че се използва най-ниската одобрена ефективна доза на Retacrit за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията, като същевременно се поддържа концентрация на хемоглобина по-ниска или равна на 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Необходимо е внимание при повишаване на дозата на Retacrit при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност. При пациенти, при които хемоглобинът се повлиява слабо от Retacrit, трябва да се помисли за алтернативни обяснения на слабия отговор (вж. точки 4.4 и 5.1).

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност и клинично установен исхемична болест на сърцето или конгестивна сърдечна недостатъчност, поддържаната хемоглобинова концентрация не трябва да превишава горната граница на целевата хемоглобинова концентрация.

Възрастни пациенти на хемодиализа

Retacrit трябва да се прилага подкожно или интравенозно.

Лечението се разделя на два етапа:

1. Коригираща фаза: 50 IU/kg 3 пъти седмично. Когато е необходимо коригиране на дозата, това трябва да се извърши постепенно за поне четири седмици. Всеки път увеличаването или намаляването на дозата трябва да бъде с 25 IU/kg 3 пъти седмично.
2. Поддържаща фаза: Адаптирането на дозата, с цел да се поддържат стойности на хемоглобина (Hb) на желаното ниво от 10 до 12 g/dl (6,2 - 7,5 mmol/l). Общата препоръчителна седмична доза, е между 75 и 300 IU/kg.

От получените клинични данни може да се заключи, че при пациенти с много ниско първоначално ниво на хемоглобин (< 6 g/dl or < 3,75 mmol/l), може да са необходими по-високи поддържащи дози, отколкото при пациенти, при които първоначално анемията е била не толкова тежка (Hb > 8 g/dl или > 5 mmol/l).

Педиатрични пациенти на хемодиализа

Лечението се разделя на два етапа:

1. Коригираща фаза: 50 IU/kg, 3 пъти седмично, интравенозен път на приложение. Когато е необходима корекция на дозата, това трябва да се извърши постепенно, с увеличаване на дозата с 25 IU/kg, 3 пъти седмично, на интервали от поне 4 седмици, докато се постигне желаният резултат.
2. Поддържаща фаза: Адаптиране на дозата, с цел да се поддържат стойности на хемоглобина (Hb) в кръвта, на желаното ниво от 9,5 до 11 g/dl (5,9-6,8 mmol/l).

Обикновено деца и юноши с тегло под 30 kg се нуждаят от по-висока поддържаща доза, отколкото възрастни и деца с тегло над 30 kg.. Следните поддържащи дози са наблюдавани при клинични изпитвания след 6 месечно лечение:

Тегло (kg)	Доза (IU/kg, прилагана 3 пъти седмично)	
	Медиана	Обикновена поддържаща доза
< 10	100	75-150
10-30	75	60-150
> 30	33	30-100

От наличните клинични данни може да се заключи, че пациенти с много ниско първоначално ниво на хемоглобин (< 6,8 g/dl or < 4,25 mmol/l), може да се нуждаят от по-високи поддържащи дози, отколкото пациенти с по-висока първоначална стойност на хемоглобина (> 6,8 g/dl или > 4,25 mmol/l).

Възрастни пациенти на перитониална диализа

Retacrit трябва да се прилага подкожно или интравенозно.

Лечението се разделя на два етапа:

1. Коригираща фаза: Начална доза от 50 IU/kg 2 пъти седмично.
2. Поддържаща фаза: Адаптиране на дозата, с цел да се поддържат стойности на хемоглобина (Hb) в кръвта, на желаното ниво от 10 до 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l); поддържаща доза между 25 и 50 IU/kg, 2 пъти седмично, в две еднакви инжекции.

Възрастни пациенти с бъбречна недостатъчност, които още не са подложени на диализа

Retacrit трябва да се прилага подкожно или интравенозно.

Лечението се разделя на два етапа:

1. Коригираща фаза: Начална доза от 50 IU/kg 3 пъти седмично, последван от увеличаване на дозата с 25 IU/kg (3 пъти седмично), докато се постигне желаният резултат (увеличаването на дозата трябва да се извърши за поне 4 седмици).
2. Поддържаща фаза: По време на поддържащата фаза, Retacrit може да се прилага 3 пъти седмично, както и, в случай на подкожно приложение, веднъж седмично или веднъж на всеки 2 седмици. Необходимо е подходящо адаптиране на дозата и дозовите интервали, с цел да се поддържат стойности на хемоглобина (Hb) в кръвта на желаното ниво от 10 и 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l). Удължените дозови интервали може да изискват повишаване на дозата.

Максималната доза не трябва да превишава 150 IU/kg 3 пъти седмично, 240 IU/kg (до максимум 20 000 IU) веднъж седмично или 480 IU/kg (до максимум 40 000 IU) веднъж на всеки две седмици.

Лечение на пациенти с анемия, индуцирана от химиотерапия

Retacrit трябва да се прилага подкожно при пациенти с анемия (т.е. концентрация на хемоглобин ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)). Симптомите и последствията на анемията могат да варират в зависимост от възрастта, пола и цялостното влияние на заболяването върху продължителността и качеството на живот; необходима е лекарска оценка на клиничния ход и състоянието на всеки отделен пациент.

Поради интраиндивидуална вариабилност е възможно понякога да се наблюдават отделни стойности на хемоглобина за даден пациент над и под желаното ниво. Вариабилността на хемоглобина трябва да се овладява чрез контролиране на дозата, като таргетния диапазон за стойностите на хемоглобина е 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l). Трябва да се избягва поддържане на нива на хемоглобина над 12 g/dl (7,5 mmol/l); указания за съответно адаптиране на дозата, когато нивата на хемоглобина надхвърлят 12 g/dl (7,5 mmol/l), са дадени по-долу.

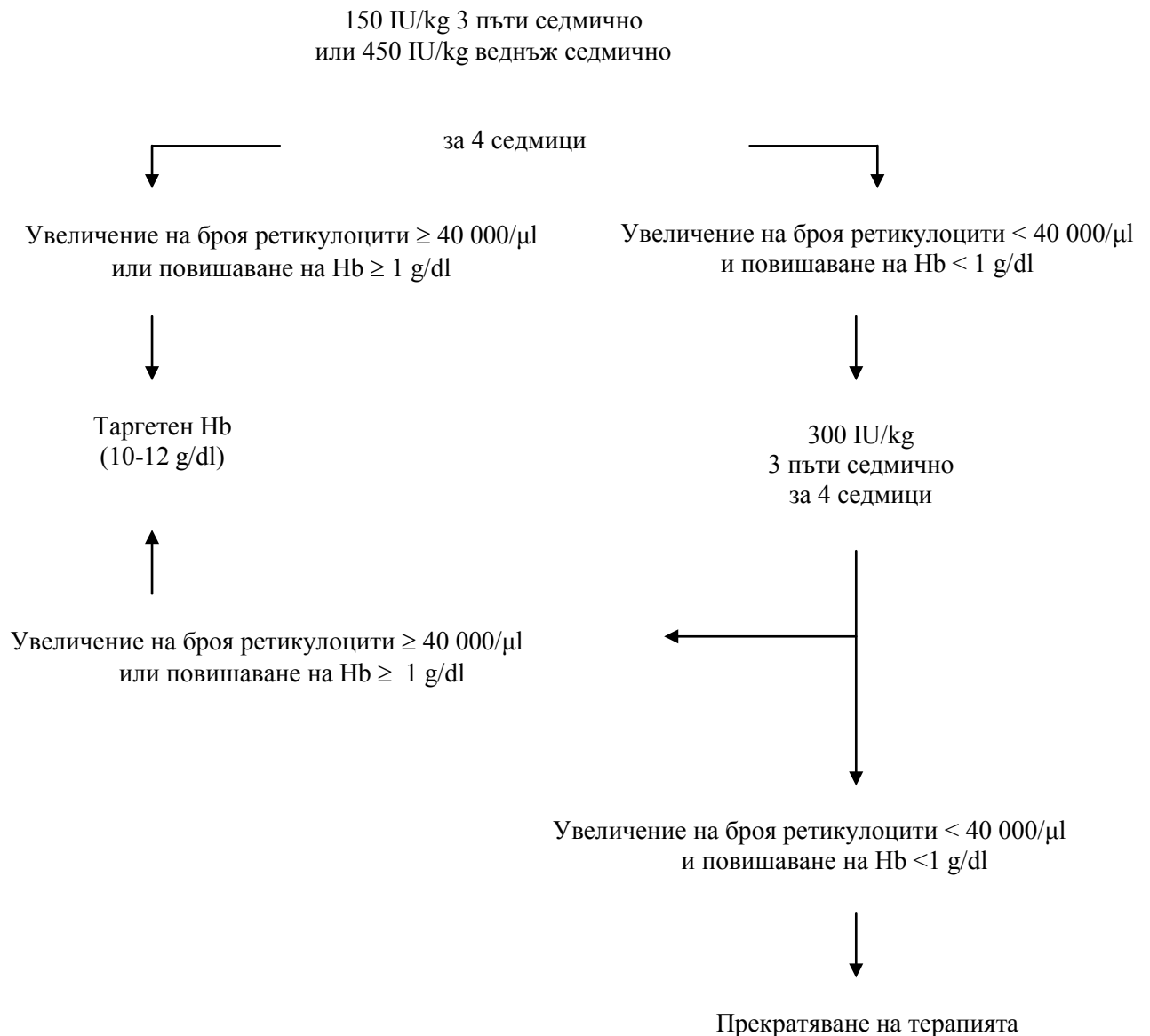
Пациентите трябва да се наблюдават внимателно, за да е сигурно, че се използва най-ниската одобрена доза на Retacrit за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията.

Retacrit лечението трябва да продължи до месец след края на химиотерапията.

Първоначалната доза е 150 IU/kg, прилагана подкожно, 3 пъти седмично. Като алтернативен вариант, Retacrit може да бъде инжектирано с първоначална доза 450 IU/kg, подкожно, веднъж седмично.

Ако хемоглобинът се увеличи с най-малко 1 g/dl (0,62 mmol/l) или броят ретикулоцитите е повишен $\geq 40\,000$ клетки/ μ l над основната стойност след 4 седмици от започване на лечението, дозата трябва да се задържи на 150 IU/kg, 3 пъти седмично или 450 IU/kg, веднъж седмично. Ако стойността на хемоглобина се увеличи с < 1 g/dl ($< 0,62$ mmol/l) и броят на ретикулоцитите нарасне с $< 40\,000$ клетки/ μ l над основната стойност, дозата трябва да се увеличи на 300 IU/kg, 3 пъти седмично. Ако след 4 допълнителни седмици на лечение при доза 300 IU/kg, 3 пъти седмично, хемоглобинът се увеличи с ≥ 1 g/dl (0,62 mmol/l) или броят на ретикулоцитите е нараснал до $\geq 40\,000$ клетки/ μ l, дозата трябва да се задържи на 300 IU/kg, 3 пъти седмично. Обаче, ако все пак хемоглобинът нарасне с < 1 g/dl ($< 0,62$ mmol/l) и броят на ретикулоцитите нарасне до $< 40\,000$ клетки/ μ l, над основната стойност, отговорът към лекарството е незадоволителен и лечението трябва да се прекрати.

Препоръчаната схема на прилагане е представена на следната диаграма:



Когато целта на лечението за отделен пациент е постигната, дозата следва да се намали с 25 до 50% с цел подържане на хемоглобина на това ниво. Следва да се обмисли подходящо титриране на дозата.

Адаптиране на дозата

При степен на нарастване на хемоглобина за едномесечно лечение $> 2 \text{ g/dl}$ ($> 1,25 \text{ mmol/l}$), дозата на Retacrit трябва да се намали с около 25-50%. Ако нивото на хемоглобин превишава 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), прекратете лечението, докато то се понижи до 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$) или по-ниско и след това подновете лечението със Retacrit с доза 25% по-ниска от предходната доза.

Лечение на хирургични пациенти включени в програма за автоложно кръвопреливане

Retacrit трябва да се прилага интравенозно.

По време на кръводаряване Retacrit трябва да се инжектира след завършване на процедурата по

кръводаряване.

Пациенти с лека степен на анемия (хематокрит: 33-39%), нуждаещи се от предварително депониране на ≥ 4 единици кръв, трябва да бъдат лекувани със Retacrit в доза 600 IU/kg (kg телесна маса), 2 пъти седмично, в продължение на 3 седмици преди операцията.

Всички пациенти, лекувани със Retacrit, трябва да получават адекватна добавка желязо (напр. дневна доза от 200 mg елементарно желязо, приемана перорално), докато трае курса на лечение. Добавянето на желязо трябва да започне колкото е възможно по-рано, дори и няколко седмици преди да започне предварителното депониране на автоложна кръв (автоложна хемотрансфузия), с цел да се постигне голям запас от желязо преди да започне лечението със Retacrit.

Лечение на възрастни пациенти, планирани за голяма елективна ортопедична операция:

Retacrit трябва да се прилага подкожно.

Доза от 600 IU/kg телесно тегло трябва да се прилага веднъж седмично за три седмици (дни 21-ви, 14-ти и 7-ми) преди операцията и в деня на операцията (ден 0). Когато се налага периода преди операцията да се съкрати на по-малко от три седмици, трябва да се приложи доза от 300 IU/kg телесно тегло дневно в 10 последователни дни преди операцията, в деня на операцията и 4 дни непосредствено след нея. Ако при провеждане на хематологични изследвания в предоперативния период хемоглобинът достигне ниво от 15 g/dl или повече, приложението на Retacrit трябва да се прекрати и да не се прилагат следващи дози .

Железеният дефицит трябва да бъде лекуван преди започване на лечението с Retacrit. В допълнение, по време на курса на лечение с Retacrit, всички пациенти трябва да получават допълнително адекватно количество желязо (напр. 200 mg елементарно желязо перорално дневно). Ако е възможно, приемът на желязо трябва да започне преди началото на лечението с Retacrit, за да се постигне задоволителен железен запас.

Начин на приложение

Интравенозно инжектиране

Дозата трябва да се въвежда за не по-малко от 1-5 минути, в зависимост от общата доза. При пациенти на хемодиализа болус инжекция може да се въведе по време на диализната процедура, чрез подходящ венозен вход на диализната линия. Като алтернативен вариант, инжекцията може да се приложи в края на диализата посредством фистулната игла, последвано от 10 ml разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%), за да се промие тръбичката и да се осигури пълното въвеждане на лекарство в кръвообращението.

По-бавно инжектиране е за предпочитане при пациенти, при които се наблюдават нежелани реакции със грипopodobни симптоми.

Retacrit не трябва да се въвежда чрез интравенозна инфузия или да се смесва с други лекарствени продукти (вж. точка 6.2).

Подкожно инжектиране

Максималният обем от 1ml за едно място на инжектиране, обикновено не трябва да се превишава. В случай на по-големи обеми, трябва да се избера повече от едно място на инжектиране.

Инжекциите се поставят в крайниците или в предната коремна стена.

За указания относно работата с лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.б.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Пациенти, с придобита (чиста) аплазия на еритроцитите (ПАЕ/PRCA) в следствие на лечение с някакъв еритропоетин, не трябва да приемат Retacrit или какъвто и да е друг еритропоетин (вж. точка 4.4).
- Неконтролирана хипотония
- При показание „увеличаване добива от автоложна кръв“: миокарден инфаркт или инсулт, получени в месеца преди лечението, нестабилна ангина пекторис, повишен риск от дълбока венозна тромбоза, като анамнеза за предишно венозно тромбоемболично заболяване.
- При показание за голяма елективна ортопедична операция: тежка коронарна, периферна артериална, каротидна или церебрална васкуларна болест, включително пациенти със скорошен миокарден инфаркт или церебрален васкуларен инцидент.
- Пациенти, които по каквато и да е причина не могат да получат адекватна антитромботична профилактика.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Обща информация

Както при всички пациенти получаващи еритропоетин, кръвното налягане може да се повиши по време на лечението със Retacrit. Кръвното налягане трябва да се следи отблизо и да се контролира адекватно при всички пациенти, които преди това не са лекувани с епоетин, както и при пациенти с предишно епоетиново лечение преди, в началото и по време на лечението със Retacrit. Може да се наложи да се добави лечение или да се увеличат лекарствата за високо кръвно. Ако кръвното налягане не може да се контролира, лечението със Retacrit трябва да се преустанови.

Retacrit трябва да се прилага с повишено внимание при наличие на епилепсия и хронична чернодробна недостатъчност.

При лечение с еритропоетин е възможно да се наблюдава умерено дозозависимо повишаване (в нормални граници) на броя на тромбоцитите. Това отзвучава в хода на продължителното лечение. Препоръчва се, броят на тромбоцитите да се следи редовно през първите 8 седмици от лечението.

Всички останали случаи на анемия (дефицит на желязо, хемолита, загуба на кръв, дефицит на витамин В₁₂ или фолиева киселина) трябва да бъдат взети под внимание и лекувани преди началото и по време на лечението със Retacrit. В повечето случаи количеството на серумния феритин (*желязо-съдържащ ензим*), се понижава едновременно с повишаването на хематокрита. С цел да се осигури оптимален отговор на действието на еритропоетин е необходимо да се осигури адекватен запас от желязо:

- Препоръчва се перорално приемане на добавки желязо, напр. 200-300 mg дневно (100-200 mg дневно за педиатрични пациенти), за пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, при които серумното ниво на феритин е под 100 ng/ml
- Перорален железен заместител 200-300 mg на ден се препоръчва за всички онкологични пациенти, при които насищането с трансферитин е под 20%

Всички тези допълнителни фактори на анемия също трябва внимателно да бъдат обмислени,

когато се решава дали да се увеличи дозата от еритропоетин при онкологични пациенти.

Парадоксалното намаляване на хемоглобина и развиването на тежка анемия, свързана с ниски нива на ретикулоцитите, изискват прекъсване на лечението с епоетин и извършване на изследване за анти-еритропоетинови антитела. Докладвани са случаи на пациенти с хепатит С, лекувани с интерферон и рибавирин, при които едновременно са използвани епоетини. Епоетините не са утвърдени при лечението на анемия, свързана с хепатит С.

За да се подобри възможността за проследяване на средствата, стимулиращи еритропоезата (ESA), името на предписаното средство трябва да бъде ясно записано в досието на пациента.

Трябва винаги да се прилагат добрите практики за кръвни манипулации преди, по време на и малко след операцията.

Пациенти, планирани за големи елективни ортопедични оперативни интервенции

При пациенти, планирани за големи елективни ортопедични оперативни интервенции, причината за анемията трябва се установи и лекува по възможност преди началото на лечението с Retacrit.

Тромботичните събития могат да представляват риск за тази популация и тази възможност трябва да се прецени внимателно срещу очакваната полза от лечението.

Пациентите трябва да получат адекватна антитромботична профилактика, тъй като могат да се появят тромботични и съдови събития при хирургични пациенти, особено при тези с подлежащо сърдечно-съдово заболяване. В допълнение, трябва да се вземат специални предпазни мерки при пациенти с предразположение за развитие на тромбоза на дълбоките вени (DVT). Освен това, при пациенти с изходен хемоглобин > 13 g/dl, не може да се изключи възможността лечението с Retacrit да е свързано с повишен риск от постоперативни тромботични/съдови събития. По тази причина той не трябва да се използва при пациенти с изходен хемоглобин > 13 g/dl.

Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Концентрация на хемоглобина

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, поддържаната концентрация на хемоглобина не трябва да надвишава горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, препоръчана в точка 4.2. При клинични проучвания е наблюдаван повишен риск от смърт, сериозни сърдечно-съдови събития или мозъчносъдови събития, включително инсулт, при прилагане на ESA за постигане на ниво на хемоглобина над 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Контролирани клинични проучвания не са показали значима полза от прилагането на епоетини, когато концентрацията на хемоглобина е повишена над нивата, необходими за постигане на контрол върху симптомите на анемията и с цел избягване на трансфузия на кръв.

Нивото на хемоглобин трябва да се измерва редовно, докато се постигнат стабилни стойности и периодично след това да се следи. Стойността на повишаване на хемоглобина трябва да бъде приблизително 1 g/dl (0,62 mmol/l) на месец и не трябва да превишава 2 g/dl (1,25 mmol/l) на месец, за да се минимизира рискът от развитие или влошаване на хипертония.

Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, лекувани със Retacrit, приложен подкожно, трябва да бъдат наблюдавани редовно за загуба на ефикасност, определена като липсващ или намален отговор на лечението със Retacrit при пациенти, които преди са се повлиявали от такава терапия.

Възможно е някои пациенти, с по-удължени интервали на дозиране (по-рядко от веднъж

седмично) на епоетин, да не могат да поддържат адекватни нива на хемоглобин (виж точка 5.1) и може да се нуждаят от увеличаване на дозата на епоетин. Нивата на хемоглобина трябва да се проследяват редовно.

Необходимо е внимание при повишаване на дозата на Retacrit при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, тъй като е възможно високи кумулативни дози епоетин да са свързани с повишен риск от смъртост, сериозни сърдечносъдови и мозъчносъдови събития. При пациенти със слабо повлияване на хемоглобина от епоетини, трябва да се помисли за алтернативни обяснения на слабия отговор (вж. точки 4.2 и 5.1).

Ако лечението с еритропоетин не предизвика желаната ответна реакция, това предполага бързо да се потърсят причините за това. Като такива могат да се разгледат: дефицит на желязо, фолиева киселина или витамин В₁₂, интоксикация с алуминий, инфекции по време на лечението, възпалителни или травматични епизоди, загуба на кръв, хемолиза, както и фиброза на костния мозък от всякакъв е вид.

Много рядко са докладвани случаи на ПАЕ, медирана от антитела при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, при които еритропоетин е въведен чрез подкожно инжектиране. При пациенти, при които се развива внезапна липса на ефикасност, характеризирани с понижаване на хемоглобина (1-2 g/dl на месец) и повишена нужда от кръвопреливане, броят на ретикулоцитите трябва да бъде определен и типичните причини за липсата на ответна реакция (напр. дефицит на желязо, фолиева киселина или витамин В₁₂, алуминиева интоксикация, инфекция или възпаление, загуба на кръв и/или хемолиза) да бъдат изследвани. Ако никоой от посочените случаи не се установи, трябва да бъде обмислено изследване на костният мозък за диагноза ПАЕ.

Ако диагнозата е развитие на ПАЕ, лечението със Retacrit трябва незабавно да бъде прекратено и да се направят тестове за еритропоетинови антитела. Пациентите не трябва да сменят лекарствения продукт с друг, тъй като антиеритропоетиновите антитела кръстосано реагират с други еритропоетини. Други случаи на ПАЕ трябва да се отхвърлят и да се приложи подходящо лечение.

Препоръчва се редовно следене на броя на ретикулоцитите, за да се открие и предотврати възможна поява на неефикасност на лекарството при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност.

Хиперкалемия (високо ниво на К⁺ в кръвната плазма) бе наблюдавана при единични случаи. При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, лечение на анемия може да доведе до увеличаване на апетита и приемането на повече калий и протеини. Предписанието за диализа може да бъде адаптирано периодично, за да се поддържа нивото на урея, креатинин и калий в желаните граници. При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност серумните електролити трябва да бъдат наблюдавани. Ако се установят високи (или покачващи се) нива на серумния калий, трябва да се обмисли евентуално спиране на лечението с еритропоетин, докато се овладее хиперкалемията.

Често изискване по време на курса на лечение с еритропоетин е увеличаването на дозата на хепарин по време на хемодиализа, като резултат от повишаване на хематокрита. Възможно е запущване на диализната система, ако хепаринизацията не е оптимална.

На база на получената информация до днешна дата, лечението на анемия с еритропоетин при възрастни пациенти с бъбречна недостатъчност, които не са още на диализа, не води до ускоряване на прогресия на бъбречната недостатъчност.

Възрастни онкологични пациенти със симптоматична анемия, провеждащи химиотерапия

При пациенти с рак, подложени на хемотерапия, трябва да се вземе по внимание 2-3 седмично забавяне между инжектирането на еритропоетин и появата на индуцирани от еритропоетина еритроцити, когато се преценява дали Retacrit терапията е подходяща (пациент с риск от належащо кръвопреливане).

Нивата на хемоглобин трябва да бъдат отчитани непрекъснато, докато се постигне стабилна стойност и да се измерват периодично след това. Ако стойността на увеличение на хемоглобина превиши 2 g/dl (1,25 mmol/l) на месец или хемоглобиновото ниво надвиши 12 g/dl (7,5 mmol/l), коригирането на дозата отбелязано в т. 4.2 трябва да се извърши без изменения, за да се минимизира риска от тромботични събития (вж. точка 4.2).

Тъй като се наблюдава повишаване на честотата на тромботични съдови инциденти (ТСИ) при пациенти с рак, получаващи еритропоетини, (вж. точка 4.8), този риск внимателно трябва да се обмисли и претегли спрямо възможните положителни резултати от лечението (със Retacrit), особено при онкологични пациенти, при които рискът от тромботични съдови инциденти е особено висок, като пациенти с високо наднормено тегло и пациенти с предишна анамнеза за ТСИ (напр. дълбоко венозна тромбоза или пулмонален емболизъм).

Възрастни хирургични пациенти в програма за автоложно кръвопреливане

Всички специални предупреждения и предпазни мерки, свързани с програмата за автоложна трансфузия, особено рутинната смяна на обема на лекарствения продукт, трябва стриктно да се съблюдават.

Потенциално развитие на туморни образувания

Епоетините са растежни фактори, които основно стимулират образуването на еритроцити. Рецептори за еритропоетин могат да бъдат експресирани на повърхността на различни видове ракови клетки. Както при всички растежни фактори, трябва да се вземе под внимание възможността епоетините да стимулират развитието на някакъв тип злокачествени образувания. При няколко контролирани проучвания лечението с епоетини не показва подобрене в общата преживяемост или намаляване на риска от прогресия на тумора при пациенти с анемия, свързана с рак.

Няколко контролирани клинични изпитвания, при които епоетини са прилагани на пациенти с различни често срещани тумори, включително сквамозен карцином на главата и шията, рак на белия дроб и рак на гърдата, показват необяснимо висока смъртност.

При контролирани клинични проучвания прилагането на епоетин алфа и други стимулиращи еритропоезата средства (ESAs) са довели до:

- съкратено време за прогресия на тумора при пациенти с авансирал карцином на главата и шията, подложени на лъчелечение, при прилагане с цел постигане на таргетно ниво на хемоглобин по-високо от 14 g/dl (8,7 mmol/l),
- скъсяване на общата преживяемост и повишаване на смъртността поради прогресия на заболяването към четвъртия месец при пациенти с метастатичен карцином на гърдата, подложени на химиотерапия, при прилагане с цел постигане на таргетно ниво на хемоглобин 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l),
- повишаване на риска от смърт, при прилагане с цел постигане на таргетно ниво на хемоглобин 12 g/dl (7,5 mmol/l), при пациенти с активна неоплазма, които не са подложени нито на химио-, нито на лъчетерапия. ESAs не са показани за употреба при тази популация пациенти.

Предвид изложеното по-горе в някои клинични случаи кръвопреливането трябва да бъде

предпочитан метод на лечение за корекция на анемия при пациенти с раково заболяване. Решението за прилагане на рекомбинантни еритропоетини следва да се основава на оценка на съотношението полза-риск с участието на отделния пациент и като се вземе под внимание специфичният клиничен контекст. Факторите, които трябва да бъдат разгледани, включват вида на тумора и неговия стадий, степента на анемия, вероятната продължителност на живот, околната среда, в която се лекува пациентът и предпочитанията му (вж. точка 5.1)

Този лекарствен продукт съдържа фенилаланин, който може да е вреден за пациенти с фенилкетонурия.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Няма доказателства, че лечението с еритропоетин изменя метаболизма на други лекарствени продукти.

Обаче, тъй като циклоспорин се свързва с червените кръвни клетки, то има голяма потенциална вероятност от взаимодействие с други лекарствени продукти. Ако еритропоетин се прилага едновременно с циклоспорин, нивото на циклоспорин в кръвта трябва да се изследва и да се коригира дозата циклоспорин, с повишаване на хематокрита.

Няма данни, показващи взаимодействие между епоетин алфа и G-CSF или GM-CSF по отношение на хематологичната диференциация или пролиферация на проби от туморна биопсия *in vitro*.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

До момента няма адекватни и добре контролирани проучвания при бременни жени. Изследвания с животни показват репродуктивна токсичност. (вж. точка 5.3). Не е известно дали екзогенен епоетин зета се екскретира в кърмата при хора. Следователно, еритропоетин трябва да бъде използван по време на кърмене и бременност само ако потенциалната полза от лечението надвишава потенциалния риск за зародиша.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Retacrit няма или има незначително влияние върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Данните от клинични проучвания със Retacrit съблюдават профила за безопасност на други разрешени за употреба еритропоетини. Базирано на резултатите от клиничните изпитвания с други разрешени за употреба еритропоетини, при приблизително 8% от пациентите лекувани с еритропоетин се очаква да получат нежелани реакции. Нежелателни лекарствени реакции по време на лечението с еритропоетин са наблюдавани предимно при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност или злокачествени тумори. Тези нежелани реакции най-често са доза-зависимо повишено кръвно налягане и главоболие. Може да възникне хипертонична криза със симптоми, подобни на енцефалопатия. Особено внимание трябва да се обърне на появата на внезапно пронизващо наподобяващо мигрена главоболие като възможен предупредителен сигнал.

Наблюдавана е конгестия на дихателните пътища, която включва събития на конгестия на горните дихателни пътища, назална конгестия и назофарингит, при проучвания с удължен интервал на дозиране, при възрастни пациенти с бъбречна недостатъчност, които все още не са подложени на диализа.

Има съобщения за тромботични/съдови събития, като миокардна исхемия, миокарден инфаркт, мозъчно-съдови инциденти (мозъчен кръвоизлив и мозъчен инфаркт), преходни исхемични атаки, тромбоза на дълбоките вени, артериална тромбоза, белодробна емболия, аневризми, тромбоза на ретината, както и тромбозирание в изкуствен бъбрек при пациенти, получаващи продукти, съдържащи еритропоетин.

Антитяло-медирана еритробластопения (PRCA) се съобщава след месеци до години лечение с епоетин алфа. При повечето от тези пациенти са наблюдавани антитела срещу еритропоетините (вж. точка 4.3 и 4.4).

Таблично представяне на нежеланите реакции

В тази част нежеланите лекарствени реакции са дефинирани както следва: много чести (>1/10); чести (>1/100 до <1/10); нечести (>1/1 000 до <1/100); редки (>1/10 000 до <1/1 000); много редки (<1/10 000), с неизвестна честота (честотата не може да бъде оценена от наличните данни).

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Честотата може да варира в зависимост от показанието.

СОК	Честота	НЛР
Нарушения на кръвта и лимфната система	много редки	тромбоцитоза (вж. точка 4.4)
	неизвестна честота	антитяло-медирана еритробластопения (PRCA)
Нарушения на имунната система	редки	реакции на свръхчувствителност
	много редки	анафилактична реакция
Нарушения на нервната система	много чести	замаяност (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
		главоболие (пациенти с ракови заболявания)
	чести	инсулт
		замаяност (пациенти с ракови заболявания)
		главоболие (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
	нечести	мозъчен кръвоизлив
неизвестна честота	мозъчен инфаркт	
	хипертонична енцефалопатия	

		преходни исхемични атаки
Нарушения на очите	неизвестна честота	тромбоза на ретината
Сърдечни нарушения	неизвестна честота	миокарден инфаркт
		миокардна исхемия
Съдови нарушения	чести	тромбоза на дълбоките вени (пациенти с ракови заболявания)
		повишено кръвно налягане
	неизвестна честота	аневризми
		артериална тромбоза
		тромбоза на дълбоките вени (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
		хипертонична криза
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	чести	белодробна емболия (пациенти с ракови заболявания)
	нечести	конгестия на дихателните пътища
	неизвестна честота	белодробна емболия (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	чести	неспецифични кожни обриви
	много редки	ангиоедем
	Неизвестна честота	Пруритус
Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителната тъкан	много чести	болки в ставите (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
	чести	болки в ставите (пациенти с ракови заболявания)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	много чести	грипоподобни симптоми (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
		усещане за слабост (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
		уморяемост (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
	чести	грипоподобни симптоми (пациенти с ракови заболявания)
		чувство на слабост (пациенти с ракови заболявания)

		уморяемост (пациенти с ракови заболявания)
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	чести	тромбозиране в изкуствен бъбрек

Възрастни и педиатрични пациенти на хемодиализа, възрастни пациенти на перитонеална диализа и възрастни пациенти с бъбречна недостатъчност, които още не са подложени на диализа

Най-честата нежелана лекарствена реакция при лечение с епоетин алфа е доза-зависимо повишаване на кръвното налягане или влошаване на вече съществуваща хипертония. Това повишаване на кръвното налягане може да бъде лекувано с лекарствени продукти. Освен това се препоръчва проследяване на кръвното налягане, особено в началото на лечението. При отделни пациенти с нормално или ниско кръвно налягане са наблюдавани също и следните реакции: хипертонична криза със симптоми подобни на енцефалопатия (напр. главоболие и състояние на обърканост) и генерализирани тонично-клонични гърчове, изискващи незабавен преглед от лекар и интензивни медицински грижи. Особено внимание трябва да се обърне на внезапно пронизващо главоболие, наподобяващо мигрена, като възможен предупредителен сигнал.

Възможно е да възникнат шънтови тромбози, особено при пациенти с тенденция към хипотония или чиито артерио-венозни фистули показват усложнения (напр. стенози, аневризми и др.). Ранния преглед на шънта и профилактика на тромбозата чрез приложение на ацетилсалицилова киселина, например, се препоръчва при тези пациенти.

Възрастни онкологично болни пациенти със симптоматична анемия, на химиотерапия

Възможно е да възникне хипертония при пациенти, лекувани с епоетин алфа. Следователно нивото на хемоглобина и кръвното налягане трябва да бъдат внимателно проследявани.

Увеличаване на броя на тромбо-вакуларните събития (вж. точка 4.4 и 4.8 - Общи) се наблюдава при пациенти, получаващи продукти, съдържащи еритропоетин.

Хирургични пациенти

Независимо от лечението с еритропоетин, е възможна поява на тромботични и сърдечносъдови явления при хирургични пациенти със подлежащо сърдечносъдово заболяване, следващо повтаряща се флеботомия. Следователно обмяна на рутинен обем – кръв трябва да се извършва за такива пациенти.

При пациенти с изходен хемоглобин > 13 g/dl, не може да се изключи възможността, лечението с Retacrit да е свързано с повишен риск от постоперативни тромботични/съдови събития.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Терапевтичните възможности на еритропоетина са изключително големи. Предозиране с еритропоетин може да предизвика ефекти, които подсилват фармакологичния ефект на хормона. Флеботомия може да бъде извършена, ако се наблюдават изключително високи нива на хемоглобин. При необходимост, трябва да бъдат осигурени допълнителни поддържащи грижи.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други антианемични препарати, еритропоетин
АТС код: B03XA01

Retacrit е биоподобен лекарствен продукт. Подробна информация е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

Фармакодинамични ефекти

Еритропоетин е гликопротеин, фактор стимулиращ митозата и диференциращ хормон, който участва при формирането на еритроцитите от техните прекурсори – стволовите клетки в костния мозък.

Молекулната маса на еритропоетина е 32 000 – 40 000 Далтона. Протеиновата част на молекулата заема около 58% от общата молекулна маса и се състои от 165 аминокиселини. Четирите въглехидратни вериги са свързани към протеиновата част, чрез три N-гликозидни връзки и една O-гликозидна връзка. Еритропоетин зета е идентичен по своя аминокиселинен състав и въглехидратно съдържание с ендогенния човешки еритропоетин, който е изолиран от урината на анемични пациенти.

Биологичната ефикасност на еритропоетина е демонстрирана в множество модели върху животни *in vivo* (нормален и анемичен плъх, полицитемична мишка). След прилагането на еритропоетин, броят на еритроцитите, стойността на хемоглобина (Hb), броят на ретикулоцитите и количеството на инкорпорирания ⁵⁹Fe се увеличават.

Наблюдавано бе повишено инкорпориране на ³H-тимидин в еритроидни ядрени клетки от далак *in vitro* (клетъчна култура от далак на мишка), след инкубиране с еритропоетин. С помощта на клетъчни култури от човешки костно-мозъчни, може да се покаже, че еритропоетин стимулира специфично еритропоезата и не оказва влияние върху левкопоезата. Цитотоксична активност на еритропоетин върху клетки на костен мозък не е наблюдавана.

Подобно на други кръвотворни растежни фактори, еритропоетин показва *in vivo* стимулиращо действие върху човешки ендотелни клетки.

Възрастни пациенти с бъбречна недостатъчност, които все още не са подложени на диализа

В 2 проучвания с удължен интервал на дозиране на еритропоетин (3 пъти седмично, веднъж седмично, веднъж на всеки 2 седмици и веднъж на всеки 4 седмици) някои пациенти с по-дълги дозови интервали не са поддържали адекватни нива на хемоглобин и са достигнали нива на хемоглобин, дефинирани в протокола като критерий за отпадане (0% в групата с интервал на дозиране веднъж седмично, 3,7% в групата с дозиране веднъж на всеки 2 седмици и 3,3% в групата с дозиране веднъж на всеки 4 седмици).

Клинична ефикасност и безопасност

721 онкологични пациенти, получаващи не-платинова хемотерапия, бяха включени в три плацебо – контролирани изследвания, 389 пациенти с хематологични злокачествени заболявания (221 рецидивиращ миелом, 144 не-ходжкинови лимфоми (non-Hodgkin's) и 24 други хематологични злокачествени заболявания) и 332 с солидни тумори (172 с тумор на гърдата, 64 гинекологични, 23 белодробни, 22 простатни, 21 стомашно-чревни и 30 с друг вид тумори). 2 697 онкологични пациенти, получаващи не-платинова химиотерапия, 1 895 със солидни тумори (683 с тумор на гърдата, 260 белодробни, 174 гинекологични, 300 стомашно-чревни и 478 с друг вид тумори) и 802 с хематологични злокачествени заболявания, бяха включени в две големи, отворени проучвания.

При едно проспективно, рандомизирано двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване, включващо 375 анемични пациенти, с разновидности не-миелоидни злокачествени заболявания, получаващи не-платинова химиотерапия, се забеляза значително редуциране на свързаните с анемия усложнения (напр. изтощение, понижена енергичност и активност). Получените стойности са получени на базата на следните инструменти и скали: обща скала за Функционална оценка на противоракова терапия - анемия (Functional assessment of Cancer Therapy-Anaemia (FACT-An)), FACT-An скала за уморяемост, както и Онкологична линейна аналогова скала (Cancer Linear Analogue Scale (CLAS)). Други две, по-малки, рандомизирани, плацебо контролирани изпитвания, не показват значително подобрене в качеството на жизнените параметри по скала EORTC-QLQ-C30 или съответно CLAS скала.

Еритропоетин е растежен фактор, който преди всичко стимулира образуването на еритроцити. Еритропоетинови рецептори могат да бъдат експресирани на повърхността на различни видове ракови клетки.

Преживяемостта и прогресията на тумора са изпитвани при пет големи контролирани проучвания, обхващащи общо 2 833 пациенти, от които четири са двойно-слепи плацебо контролирани и едно – отворено проучване. В проучванията са включени или пациенти, лекувани с химиотерапия (две проучвания), или са използвани популации пациенти, при които не са показани стимулиращи еритропоезата средства: анемия при пациенти с ракови заболявания, които не са на лечение с химиотерапия и пациенти с карцином на главата и шията, подложени на лъчелечение. Таргетното ниво на хемоглобина при две от проучванията е $> 13 \text{ g/dl}$; при останалите три проучвания - $12\text{-}14 \text{ g/dl}$. При отвореното проучване не е установена разлика по отношение на общата преживяемост между пациентите, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин и контролите. При четирите плацебо контролирани проучвания коефициентът на риск за общата преживяемост е в диапазона между 1,25 и 2,47 в полза на контролите. Тези проучвания показват стабилна, необяснима, статистически значима свръхсмъртност при пациенти с анемия, свързана с различни често срещани ракови заболявания, които получават рекомбинантен човешки еритропоетин в сравнение с контролите. Резултатът за обща преживяемост при проучванията не може да бъде обяснен задоволително с разликите в честотата на тромбоза и свързаните усложнения между пациентите, получавали рекомбинантен човешки еритропоетин, и тези от контролната група.

Направен е и систематичен обзор, обхващащ над 9 000 пациенти с ракови заболявания от общо 57 клинични проучвания. В резултат на мета-анализа на данните за обща преживяемост точката на коефициент на риск е оценена на 1,08 в полза на контролите (95% ДИ: 0,99, 1,18; 42 проучвания и 8 167 пациенти). Наблюдаван е повишен относителен риск от тромбоемболични събития (RR 1,67, 95% ДИ: 1,35, 2,06, 35 проучвания и 6 769 пациенти) при пациенти, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин. Съществува повишен риск за тромбоемболични събития при пациенти с ракови заболявания, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин и не може да бъде изключен негативен ефект върху общата преживяемост. Не е ясно до каква степен тези резултати могат да се отнасят за прилагането на рекомбинантен човешки еритропоетин при пациенти с неоплазми, които са на лечение с химиотерапия, с цел постигане

на таргетно ниво на хемоглобина под 13 g/dl, тъй като обзорните данни включват малко на брой пациенти с такива характеристики.

Направени са също и анализи на данните на ниво пациент при повече от 13 900 раково болни пациенти (химио-, радио-, химио-радио- терапия или без лечение), участващи в 53 контролирани клинични проучвания, включващи различни епоетини. Мета-анализа на данните за обща преживяемост извежда приближено съотношение за опасност от 1.06 в полза на контролите (95% CI: 1.00, 1.12; 53 проучвания и 13 933 пациенти) а при пациенти с рак, получаващи химиотерапия общото отношение на опасност от преживяемост беше 1.04 (95% CI: 0.97, 1.11; 38 проучвания и 10 441 пациенти). Мета-анализите показват също така идентично чувствително увеличен относителен риск от тромбоемболични прояви при пациенти с рак, получаващи рекомбинантен човешки еритропоетин (вж. точка 4.4).

В рандомизирано двойно-сляпо плацебо контролирано проучване на 4 038 пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, които не са на диализа и имат диабет тип 2 и ниво на хемоглобина ≤ 11 g/dL, пациентите са получили или лечение с дарбепоедин алфа за достигане на таргетно ниво на хемоглобина 13 g/dL или плацебо (вж. точка 4.4). Проучването не е постигнало основната цел да демонстрира намаляване на риска от смъртност независимо от причината, сърдечносъдова заболяемост или краен стадий на бъбречно заболяване. Анализ на отделните компоненти на of the composite endpoints showed the following HR (95% CI): смърт 1,05 (0,92, 1,21), инсулт 1,92 (1,38, 2,68), конгестивна сърдечна недостатъчност (CHF) 0,89 (0,74, 1,08), миокарден инфаркт (MI) 0,96 (0,75, 1,23), хоспитализация поради миокардна исхемия 0,84 (0,55, 1,27), краен стадий на бъбречно заболяване 1,02 (0,87, 1,18).

Извършени са *post-hoc* анализи на клинични проучвания с ESAs при пациенти с ХБН (които са на диализа, не са на диализа, имат или нямат диабет). Наблюдавана е тенденция към повишен риск от обща смъртност, сърдечносъдови и мозъчносъдови събития, свързани с по-високи кумулативни дози ESA, независимо от наличието или отсъствието на диабет или диализа (вж. точки 4.2 и 4.4).

5.2 Фармакокинетични свойства

Интравенозен път на приложение

Измерването на еритропоетин след многократно интравенозно приложение показва, че полуживотът на протеина в здрави доброволци е приблизително 4 часа и донякъде по-продължителен полуживот при пациенти с бъбречна недостатъчност – около 5 часа. При деца е докладван полуживот от приблизително 6 часа .

Подкожен път на приложение

Нивата на серумен еритропоетин, инжектиран подкожно, са значително по-ниски от нивата, получени при интравенозно инжектиране. Нивата се повишават бавно и достигат пик между 12 и 18 часа, след прилагането. Стойността на пика е винаги под тази на пика, получен при интравенозно инжектиране (приблизително 1/20 от стойността).

Не се наблюдава акумулиране: нивата остават постоянни, независимо дали са определени 24 часа след първата инжекция или 24 часа след последната инжекция.

Полуживотът на еритропоетин след подкожно инжектиране е трудно да се определи и е оценен около 24 часа. Бионаличността на подкожно инжектирания еритропоетин е много по-ниска от тази при интравенозно инжектирания лекарствен продукт и е приблизително 20%.

5.3 Предклинични данни за безопасност

По време на някои предклинични токсикологични проучвания при кучета и плъхове, но не при маймуни, лечението с еритропоетин бе свързано с субклинична фиброза на костния мозък (фиброзата на костния мозък е познато усложнение на хроничната бъбречна недостатъчност при хората и може да се свърже с вторична хиперфункция на паратироидната жлеза или неизвестни фактори). Тези инциденти с костно-мозъчна фиброза не се увеличават при изследване на хемодиализни пациенти, които са лекувани с еритропоетин в продължение на 3 години, в сравнение с подобрена контролна група пациенти на диализа, които не са били лекувани с еритропоетин.

Проучвания при животни показват, че когато еритропоетин се прилага в 20 пъти по-висока доза от препоръчителната седмична доза за човек, това води до намаляване на ембрионалното тегло, забавена осификация и повишена смъртност при зародишите. Тези изменения се обясняват като вторични от намаленото телесно тегло на майчиния организъм.

При тестове за мутагенност в бактериални и еукариотни (от бозайник) клетъчни култури и *in vivo* микроядрен тест с мишки, еритропоетин не показва никакви изменения. Продължителни изследвания за канцерогенност не са провеждани. Съобщенията в литературата за това дали еритропоетин играе важна ключова роля като фактор при пролиферацията на тумори са противоречиви. Тези доклади са на базата на *in vitro* находки, получени за човешки туморни проби, но са с неопределена важност за клиничната ситуация.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Динатриев фосфат дихидрат
Натриев дихидроген фосфат дихидрат
Натриев хлорид
Калциев хлорид дихидрат
Полисорбат 20
Глицин
Левцин
Изолевцин
Треонин
Глутаминова киселина
Фенилаланин
Вода за инжекции
Натриев хидроксид (за коригиране на рН)
Хлороводородна киселина (за коригиране на рН)

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

30 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се

предпази от светлина.

За целите на амбулаторната употреба пациентът може да извади продукта от хладилника и да го съхранява на стайна температура (не по-висока от 25°C) еднократно за период от най-много 3 дни.

6.5 Данни за опаковката

1,0 ml разтвор в предварително напълнена спринцовка от стъкло тип I, с фиксирана инжекционна игла от стомана и бутало с PTFE покритие, със или без предпазител за иглата.

Всяка опаковка съдържа 1 или 6 предварително напълнени спринцовки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Инструкции за работа със Retacrit:

1. След изваждането на една от спринцовките от блистер-опаковката, проверете дали лекарственият разтвор е бистър, прозрачен и практически без никакви видими частички.
2. Предпазителят се отстранява от инжекционната игла и въздухът се изгонва от спринцовката и иглата като спринцовката трябва да се държи във вертикално положение и буталото внимателно да се натиска нагоре.
3. Спринцовката вече може да бъде използвана.

Retacrit не трябва да се използва ако:

- запечатването на блистера е счупено или опаковка е повредена по какъвто и да е начин
- течността е оцветена или ако можете да видите плуващи частички в нея
- някаква течност е изтекла от предварително напълнената спринцовка или видимо се наблюдава конденз в запечатания блистер
- опаковката е била замразена по случайност

Този лекарствен продукт е предназначен единствено за еднократна употреба.

Да не се разклаща.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Hospira UK Limited
Horizon
Honey Lane
Hurley
Maidenhead
SL6 6RJ
Великобритания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/431/015 предварително напълнена спринцовка
EU/1/07/431/016 предварително напълнена спринцовка

EU/1/07/431/040 предварително напълнена спринцовка с предпазител за иглата
EU/1/07/431/041 предварително напълнена спринцовка с предпазител за иглата

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

Дата на първо разрешаване: 18 декември 2007 г.

Дата на последно подновяване: 15 ноември 2012 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Retacrit 20 000 IU/0,5 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 предварително напълнена спринцовка с 0,5 ml инжекционен разтвор съдържа 20 000 международни единици (IU) епоетин зета* (epoetin zeta*) (рекомбинантен човешки еритропоетин). Разтворът съдържа 40 000 IU епоетин зета на ml.

* Произведен чрез рекомбинантна ДНК технология в клетъчна линия от яйчник на китайски хамстер (СНО).

Помощно вещество с известно действие:

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 0,25 мг фенилаланин.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка.
Бистър, безцветен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

- Лечение на симптоматична анемия, свързана с хронична бъбречна недостатъчност (ХБН) при възрастни и педиатрични пациенти:
 - Лечение на анемия, свързана с хронична бъбречна недостатъчност при педиатрични и възрастни пациенти на хемодиализа и възрастни пациенти на перитонеална диализа (вж. точка 4.4).
 - Лечение на тежка анемия от бъбречен произход, придружавана от клинични симптоми при възрастни пациенти с бъбречна недостатъчност, които още не са подложени на диализа (вж. точка 4.4).
- Лечение на анемия и редуциране на необходимостта от трансфузия при възрастни пациенти, подложени на химиотерапия за солидни тумори, злокачествен лимфом или мултиплен миелом и с риск от трансфузия, преценени въз основа на общия статус на пациента (напр. сърдечно-съдов статус, анемия, датираща преди началото на хемотерапията).
- Retacrit може да се използва за увеличаване на добива автоложна кръв от пациентите, включени в програма за предоперативно кръводаряване. Употребата му при това показание трябва да бъде съобразена със съобщенията за повишен риск от тромбоемболични явления. Лечението трябва да се прилага само при пациенти с умерена анемия (без железен дефицит), при условие, че планираната голяма хирургическа интервенция изисква трансфузия на голям обем кръв (4 или повече единици кръв за жени и/или 5 или повече единици за мъже), а кръво-консервиращи процедури не са възможни или са недостатъчни.
- Retacrit може да се използва за намаляване на експозицията при преливане на алогенна кръв на възрастни пациенти без железен дефицит, преди голяма елективна ортопедична операция, при които има голям риск от хемотрансфузионни усложнения. Употребата трябва да бъде ограничена предимно при пациенти с умерена анемия (Hb 10-13 g/dl), които не са

били поставени на предходно даряване по автоложна програма, и очаквана умерена кръвозагуба (900 до 1 800 ml).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Retacrit трябва да се започне под наблюдението на лекари с опит в лечението на пациенти с по-горните показания.

Дозировка

Лечение на симптоматична анемия при възрастни и педиатрични пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Retacrit трябва да се прилага подкожно или интравенозно.

Целевата концентрация на хемоглобина е между 10 и 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l) с изключение на педиатрични пациенти, при които концентрацията трябва да бъде между 9,5 и 11 g/dl (5,9-6,8 mmol/l). Не трябва да се превишава горната граница на таргетната хемоглобинова концентрация.

Симптомите и последствията на анемията могат да варират в зависимост от възрастта, пола и цялостното влияние на заболяването върху продължителността и качеството на живот; необходима е лекарска оценка на клиничния ход и състоянието на всеки отделен пациент. Retacrit трябва да се прилага подкожно или интравенозно с цел повишаване на хемоглобина до не повече от 12 g/dl (7,5 mmol/l). Поради интраиндивидуална вариабилност е възможно понякога да се наблюдават отделни стойности на хемоглобина за даден пациент над или под желаното ниво. Вариабилността на хемоглобина трябва да се овладява чрез контролиране на дозата, като таргетния диапазон за стойностите на хемоглобина е 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Трябва да се избягва поддържане на нива на хемоглобина над 12 g/dl; указания за съответно адаптиране на дозата, когато нивата на хемоглобина надхвърлят 12 g/dl (7,5 mmol/l), са дадени по-долу. Трябва да се избягва повишение на хемоглобина с над 2 g/dl (1,25 mmol/l) за период от четири седмици. Ако това се случи, трябва да се извърши съответно адаптиране на дозата според указанията.

Пациентите трябва да се наблюдават внимателно, за да е сигурно, че се използва най-ниската одобрена ефективна доза на Retacrit за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията, като същевременно се поддържа концентрация на хемоглобина по-ниска или равна на 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Необходимо е внимание при повишаване на дозата на Retacrit при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност. При пациенти, при които хемоглобинът се повлиява слабо от Retacrit, трябва да се помисли за алтернативни обяснения на слабия отговор (вж. точки 4.4 и 5.1).

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност и клинично установен исхемична болест на сърцето или конгестивна сърдечна недостатъчност, поддържаната хемоглобинова концентрация не трябва да превишава горната граница на целевата хемоглобинова концентрация.

Възрастни пациенти на хемодиализа

Retacrit трябва да се прилага подкожно или интравенозно.

Лечението се разделя на два етапа:

1. Коригираща фаза: 50 IU/kg 3 пъти седмично. Когато е необходимо коригиране на дозата, това трябва да се извърши постепенно за поне четири седмици. Всеки път увеличаването или намаляването на дозата трябва да бъде с 25 IU/kg 3 пъти седмично.
2. Поддържаща фаза: Адаптирането на дозата, с цел да се поддържат стойности на хемоглобина (Hb) на желаното ниво от 10 до 12 g/dl (6,2 - 7,5 mmol/l). Общата препоръчителна седмична доза, е между 75 и 300 IU/kg.

От получените клинични данни може да се заключи, че при пациенти с много ниско първоначално ниво на хемоглобин (< 6 g/dl or < 3,75 mmol/l), може да са необходими по-високи поддържащи дози, отколкото при пациенти, при които първоначално анемията е била не толкова тежка (Hb > 8 g/dl или > 5 mmol/l).

Педиатрични пациенти на хемодиализа

Лечението се разделя на два етапа:

1. Коригираща фаза: 50 IU/kg, 3 пъти седмично, интравенозен път на приложение. Когато е необходима корекция на дозата, това трябва да се извърши постепенно, с увеличаване на дозата с 25 IU/kg, 3 пъти седмично, на интервали от поне 4 седмици, докато се постигне желаният резултат.
2. Поддържаща фаза: Адаптиране на дозата, с цел да се поддържат стойности на хемоглобина (Hb) в кръвта, на желаното ниво от 9,5 до 11 g/dl (5,9-6,8 mmol/l).

Обикновено деца и юноши с тегло под 30 kg се нуждаят от по-висока поддържаща доза, отколкото възрастни и деца с тегло над 30 kg.. Следните поддържащи дози са наблюдавани при клинични изпитвания след 6 месечно лечение:

Тегло (kg)	Доза (IU/kg, прилагана 3 пъти седмично)	
	Медиана	Обикновена поддържаща доза
< 10	100	75-150
10-30	75	60-150
> 30	33	30-100

От наличните клинични данни може да се заключи, че пациенти с много ниско първоначално ниво на хемоглобин (< 6,8 g/dl or < 4,25 mmol/l), може да се нуждаят от по-високи поддържащи дози, отколкото пациенти с по-висока първоначална стойност на хемоглобина (> 6,8 g/dl или > 4,25 mmol/l).

Възрастни пациенти на перитониална диализа

Retacrit трябва да се прилага подкожно или интравенозно.

Лечението се разделя на два етапа:

1. Коригираща фаза: Начална доза от 50 IU/kg 2 пъти седмично.
2. Поддържаща фаза: Адаптиране на дозата, с цел да се поддържат стойности на хемоглобина (Hb) в кръвта, на желаното ниво от 10 до 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l); поддържаща доза между 25 и 50 IU/kg, 2 пъти седмично, в две еднакви инжекции.

Възрастни пациенти с бъбречна недостатъчност, които още не са подложени на диализа

Retacrit трябва да се прилага подкожно или интравенозно.

Лечението се разделя на два етапа:

1. Коригираща фаза: Начална доза от 50 IU/kg 3 пъти седмично, последван от увеличаване на дозата с 25 IU/kg (3 пъти седмично), докато се постигне желаният резултат (увеличаването на дозата трябва да се извърши за поне 4 седмици).
2. Поддържаща фаза: По време на поддържащата фаза, Retacrit може да се прилага 3 пъти седмично, както и, в случай на подкожно приложение, веднъж седмично или веднъж на всеки 2 седмици. Необходимо е подходящо адаптиране на дозата и дозовите интервали, с цел да се поддържат стойности на хемоглобина (Hb) в кръвта на желаното ниво от 10 и 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l). Удължените дозови интервали може да изискват повишаване на дозата.

Максималната доза не трябва да превишава 150 IU/kg 3 пъти седмично, 240 IU/kg (до максимум 20 000 IU) веднъж седмично или 480 IU/kg (до максимум 40 000 IU) веднъж на всеки две седмици.

Лечение на пациенти с анемия, индуцирана от химиотерапия

Retacrit трябва да се прилага подкожно при пациенти с анемия (т.е. концентрация на хемоглобин ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)). Симптомите и последствията на анемията могат да варират в зависимост от възрастта, пола и цялостното влияние на заболяването върху продължителността и качеството на живот; необходима е лекарска оценка на клиничния ход и състоянието на всеки отделен пациент.

Поради интраиндивидуална вариабилност е възможно понякога да се наблюдават отделни стойности на хемоглобина за даден пациент над и под желаното ниво. Вариабилността на хемоглобина трябва да се овладява чрез контролиране на дозата, като таргетния диапазон за стойностите на хемоглобина е 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l). Трябва да се избягва поддържане на нива на хемоглобина над 12 g/dl (7,5 mmol/l); указания за съответно адаптиране на дозата, когато нивата на хемоглобина надхвърлят 12 g/dl (7,5 mmol/l), са дадени по-долу.

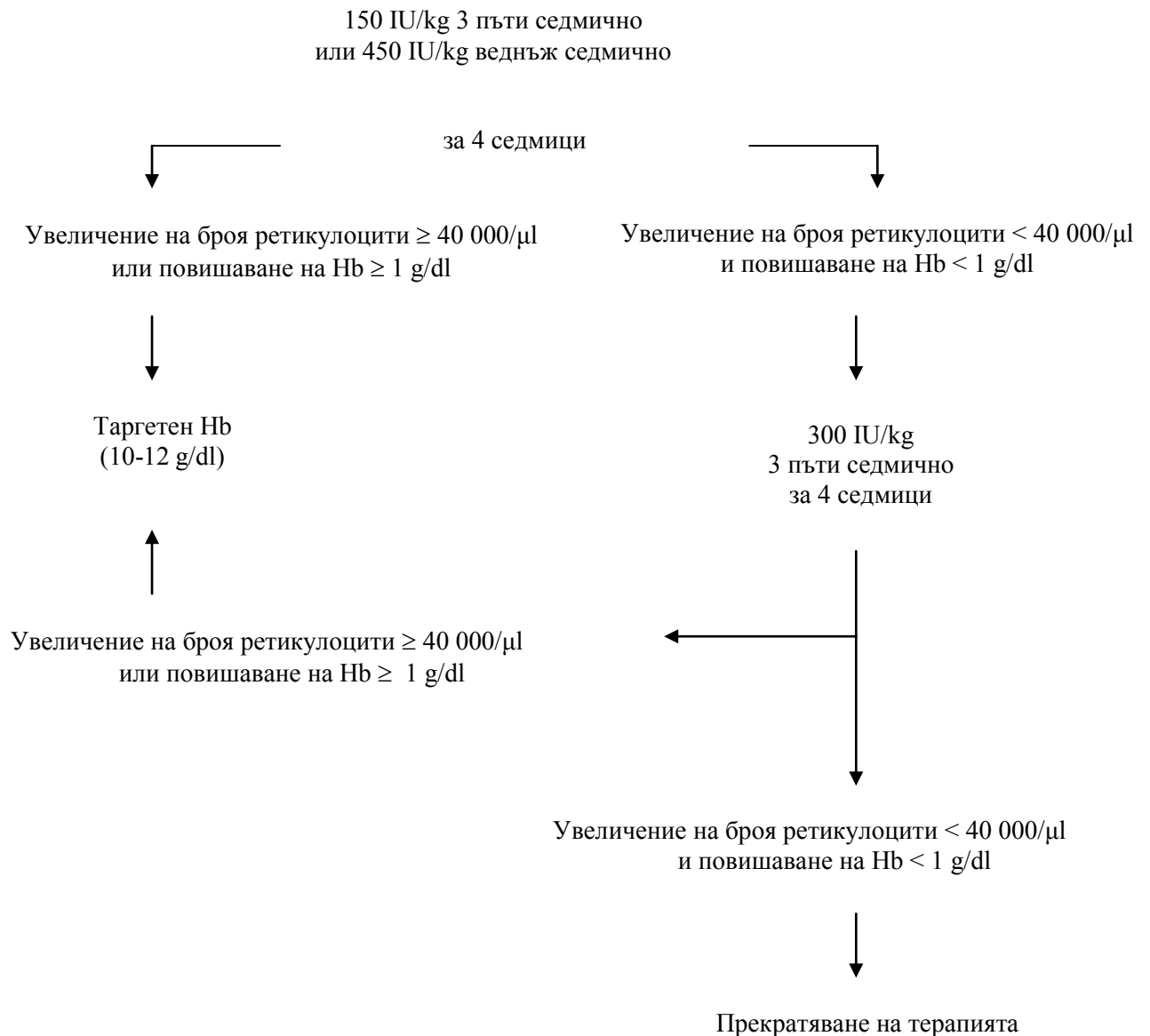
Пациентите трябва да се наблюдават внимателно, за да е сигурно, че се използва най-ниската одобрена доза на Retacrit за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията.

Retacrit лечението трябва да продължи до месец след края на химиотерапията.

Първоначалната доза е 150 IU/kg, прилагана подкожно, 3 пъти седмично. Като алтернативен вариант, Retacrit може да бъде инжектирано с първоначална доза 450 IU/kg, подкожно, веднъж седмично.

Ако хемоглобинът се увеличи с най-малко 1 g/dl (0,62 mmol/l) или броят ретикулоцитите е повишен $\geq 40\ 000$ клетки/ μ l над основната стойност след 4 седмици от започване на лечението, дозата трябва да се задържи на 150 IU/kg, 3 пъти седмично или 450 IU/kg, веднъж седмично. Ако стойността на хемоглобина се увеличи с < 1 g/dl ($< 0,62$ mmol/l) и броят на ретикулоцитите нарасне с $< 40\ 000$ клетки/ μ l над основната стойност, дозата трябва да се увеличи на 300 IU/kg, 3 пъти седмично. Ако след 4 допълнителни седмици на лечение при доза 300 IU/kg, 3 пъти седмично, хемоглобинът се увеличи с ≥ 1 g/dl (0,62 mmol/l) или броят на ретикулоцитите е нараснал до $\geq 40\ 000$ клетки/ μ l, дозата трябва да се задържи на 300 IU/kg, 3 пъти седмично. Обаче, ако все пак хемоглобинът нарасне с < 1 g/dl ($< 0,62$ mmol/l) и броят на ретикулоцитите нарасне до $< 40\ 000$ клетки/ μ l, над основната стойност, отговорът към лекарството е незадоволителен и лечението трябва да се прекрати.

Препоръчаната схема на прилагане е представена на следната диаграма:



Когато целта на лечението за отделен пациент е постигната, дозата следва да се намали с 25 до 50% с цел подържане на хемоглобина на това ниво. Следва да се обмисли подходящо титриране на дозата.

Адаптиране на дозата

При степен на нарастване на хемоглобина за едномесечно лечение $> 2 \text{ g/dl}$ ($> 1,25 \text{ mmol/l}$), дозата на Retacrit трябва да се намали с около 25-50%. Ако нивото на хемоглобин превишава 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), прекратете лечението, докато то се понижи до 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$) или по-ниско и след това подновете лечението със Retacrit с доза 25% по-ниска от предходната доза.

Лечение на хирургични пациенти включени в програма за автоложно кръвопреливане

Retacrit трябва да се прилага интравенозно.

По време на кръводаряване Retacrit трябва да се инжектира след завършване на процедурата по

кръводаряване.

Пациенти с лека степен на анемия (хематокрит: 33-39%), нуждаещи се от предварително депониране на ≥ 4 единици кръв, трябва да бъдат лекувани със Retacrit в доза 600 IU/kg (kg телесна маса), 2 пъти седмично, в продължение на 3 седмици преди операцията.

Всички пациенти, лекувани със Retacrit, трябва да получават адекватна добавка желязо (напр. дневна доза от 200 mg елементарно желязо, приемана перорално), докато трае курса на лечение. Добавянето на желязо трябва да започне колкото е възможно по-рано, дори и няколко седмици преди да започне предварителното депониране на автоложна кръв (автоложна хемотрансфузия), с цел да се постигне голям запас от желязо преди да започне лечението със Retacrit.

Лечение на възрастни пациенти, планирани за голяма елективна ортопедична операция:

Retacrit трябва да се прилага подкожно.

Доза от 600 IU/kg телесно тегло трябва да се прилага веднъж седмично за три седмици (дни 21-ви, 14-ти и 7-ми) преди операцията и в деня на операцията (ден 0). Когато се налага периода преди операцията да се съкрати на по-малко от три седмици, трябва да се приложи доза от 300 IU/kg телесно тегло дневно в 10 последователни дни преди операцията, в деня на операцията и 4 дни непосредствено след нея. Ако при провеждане на хематологични изследвания в предоперативния период хемоглобинът достигне ниво от 15 g/dl или повече, приложението на Retacrit трябва да се прекрати и да не се прилагат следващи дози .

Железеният дефицит трябва да бъде лекуван преди започване на лечението с Retacrit. В допълнение, по време на курса на лечение с Retacrit, всички пациенти трябва да получават допълнително адекватно количество желязо (напр. 200 mg елементарно желязо перорално дневно). Ако е възможно, приемът на желязо трябва да започне преди началото на лечението с Retacrit, за да се постигне задоволителен железен запас.

Начин на приложение

Интравенозно инжектиране

Дозата трябва да се въвежда за не по-малко от 1-5 минути, в зависимост от общата доза. При пациенти на хемодиализа болус инжекция може да се въведе по време на диализната процедура, чрез подходящ венозен вход на диализната линия. Като алтернативен вариант, инжекцията може да се приложи в края на диализата посредством фистулната игла, последвано от 10 ml разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%), за да се промие тръбичката и да се осигури пълното въвеждане на лекарство в кръвообращението.

По-бавно инжектиране е за предпочитане при пациенти, при които се наблюдават нежелани реакции със грипоподобни симптоми.

Retacrit не трябва да се въвежда чрез интравенозна инфузия или да се смесва с други лекарствени продукти (вж. точка 6.2).

Подкожно инжектиране

Максималният обем от 1 ml за едно място на инжектиране, обикновено не трябва да се превишава. В случай на по-големи обеми, трябва да се избера повече от едно място на инжектиране.

Инжекциите се поставят в крайниците или в предната коремна стена.

За указания относно работата с лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.б.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Пациенти, с придобита (чиста) аплазия на еритроцитите (ПАЕ/PRCA) в следствие на лечение с някакъв еритропоетин, не трябва да приемат Retacrit или какъвто и да е друг еритропоетин (вж. точка 4.4).
- Неконтролирана хипотония
- При показание „увеличаване добива от автоложна кръв“: миокарден инфаркт или инсулт, получени в месеца преди лечението, нестабилна ангина пекторис, повишен риск от дълбока венозна тромбоза, като анамнеза за предишно венозно тромбоемболично заболяване.
- При показание за голяма елективна ортопедична операция: тежка коронарна, периферна артериална, каротидна или церебрална васкуларна болест, включително пациенти със скорошен миокарден инфаркт или церебрален васкуларен инцидент.
- Пациенти, които по каквато и да е причина не могат да получат адекватна антитромботична профилактика.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Обща информация

Както при всички пациенти получаващи еритропоетин, кръвното налягане може да се повиши по време на лечението със Retacrit. Кръвното налягане трябва да се следи отблизо и да се контролира адекватно при всички пациенти, които преди това не са лекувани с епоетин, както и при пациенти с предишно епоетиново лечение преди, в началото и по време на лечението със Retacrit. Може да се наложи да се добави лечение или да се увеличат лекарствата за високо кръвно. Ако кръвното налягане не може да се контролира, лечението със Retacrit трябва да се преустанови.

Retacrit трябва да се прилага с повишено внимание при наличие на епилепсия и хронична чернодробна недостатъчност.

При лечение с еритропоетин е възможно да се наблюдава умерено дозозависимо повишаване (в нормални граници) на броя на тромбоцитите. Това отзвучава в хода на продължителното лечение. Препоръчва се, броят на тромбоцитите да се следи редовно през първите 8 седмици от лечението.

Всички останали случаи на анемия (дефицит на желязо, хемолиза, загуба на кръв, дефицит на витамин В₁₂ или фолиева киселина) трябва да бъдат взети под внимание и лекувани преди началото и по време на лечението със Retacrit. В повечето случаи количеството на серумния феритин (*желязо-съдържащ ензим*), се понижава едновременно с повишаването на хематокрита. С цел да се осигури оптимален отговор на действието на еритропоетин е необходимо да се осигури адекватен запас от желязо:

- Препоръчва се перорално приемане на добавки желязо, напр. 200-300 mg дневно (100-200 mg дневно за педиатрични пациенти), за пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, при които серумното ниво на феритин е под 100 ng/ml
- Перорален железен заместител 200-300 mg на ден се препоръчва за всички онкологични пациенти, при които насищането с трансферитин е под 20%

Всички тези допълнителни фактори на анемия също трябва внимателно да бъдат обмислени,

когато се решава дали да се увеличи дозата от еритропоетин при онкологични пациенти.

Парадоксалното намаляване на хемоглобина и развиването на тежка анемия, свързана с ниски нива на ретикулоцитите, изискват прекъсване на лечението с епоетин и извършване на изследване за анти-еритропоетинови антитела. Докладвани са случаи на пациенти с хепатит С, лекувани с интерферон и рибавирин, при които едновременно са използвани епоетини. Епоетините не са утвърдени при лечението на анемия, свързана с хепатит С.

За да се подобри възможността за проследяване на средствата, стимулиращи еритропоезата (ESA), името на предписаното средство трябва да бъде ясно записано в досието на пациента.

Трябва винаги да се прилагат добрите практики за кръвни манипулации преди, по време на и малко след операцията.

Пациенти, планирани за големи елективни ортопедични оперативни интервенции

При пациенти, планирани за големи елективни ортопедични оперативни интервенции, причината за анемията трябва се установи и лекува по възможност преди началото на лечението с Retacrit.

Тромботичните събития могат да представляват риск за тази популация и тази възможност трябва да се прецени внимателно срещу очакваната полза от лечението.

Пациентите трябва да получат адекватна антитромботична профилактика, тъй като могат да се появят тромботични и съдови събития при хирургични пациенти, особено при тези с подлежащо сърдечно-съдово заболяване. В допълнение, трябва да се вземат специални предпазни мерки при пациенти с предразположение за развитие на тромбоза на дълбоките вени (DVT). Освен това, при пациенти с изходен хемоглобин > 13 g/dl, не може да се изключи възможността лечението с Retacrit да е свързано с повишен риск от постоперативни тромботични/съдови събития. По тази причина той не трябва да се използва при пациенти с изходен хемоглобин > 13 g/dl.

Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Концентрация на хемоглобина

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, поддържаната концентрация на хемоглобина не трябва да надвишава горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, препоръчана в точка 4.2. При клинични проучвания е наблюдаван повишен риск от смърт, сериозни сърдечно-съдови събития или мозъчносъдови събития, включително инсулт, при прилагане на ESA за постигане на ниво на хемоглобина над 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Контролирани клинични проучвания не са показали значима полза от прилагането на епоетини, когато концентрацията на хемоглобина е повишена над нивата, необходими за постигане на контрол върху симптомите на анемията и с цел избягване на трансфузия на кръв.

Нивото на хемоглобин трябва да се измерва редовно, докато се постигнат стабилни стойности и периодично след това да се следи. Стойността на повишаване на хемоглобина трябва да бъде приблизително 1 g/dl (0,62 mmol/l) на месец и не трябва да превишава 2 g/dl (1,25 mmol/l) на месец, за да се минимизира рискът от развитие или влошаване на хипертония

Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, лекувани със Retacrit, приложен подкожно, трябва да бъдат наблюдавани редовно за загуба на ефикасност, определена като липсващ или намален отговор на лечението със Retacrit при пациенти, които преди са се повлиявали от такава терапия.

Възможно е някои пациенти, с по-удължени интервали на дозиране (по-рядко от веднъж

седмично) на епоетин, да не могат да поддържат адекватни нива на хемоглобин (виж точка 5.1) и може да се нуждаят от увеличаване на дозата на епоетин. Нивата на хемоглобина трябва да се проследяват редовно.

Необходимо е внимание при повишаване на дозата на Retacrit при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, тъй като е възможно високи кумулативни дози епоетин да са свързани с повишен риск от смъртост, сериозни сърдечносъдови и мозъчносъдови събития. При пациенти със слабо повлияване на хемоглобина от епоетини, трябва да се помисли за алтернативни обяснения на слабия отговор (вж. точки 4.2 и 5.1).

Ако лечението с еритропоетин не предизвика желаната ответна реакция, това предполага бързо да се потърсят причините за това. Като такива могат да се разгледат: дефицит на желязо, фолиева киселина или витамин В₁₂, интоксикация с алуминий, инфекции по време на лечението, възпалителни или травматични епизоди, загуба на кръв, хемолиза, както и фиброза на костния мозък от всякакъв е вид.

Много рядко са докладвани случаи на ПАЕ, медирана от антитела при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, при които еритропоетин е въвеждан чрез подкожно инжектиране. При пациенти, при които се развива внезапна липса на ефикасност, характеризирани с понижаване на хемоглобина (1-2 g/dl на месец) и повишена нужда от кръвопреливане, броят на ретикулоцитите трябва да бъде определен и типичните причини за липсата на ответна реакция (напр. дефицит на желязо, фолиева киселина или витамин В₁₂, алуминиева интоксикация, инфекция или възпаление, загуба на кръв и/или хемолиза) да бъдат изследвани. Ако никой от посочените случаи не се установи, трябва да бъде обмислено изследване на костният мозък за диагноза ПАЕ.

Ако диагнозата е развитие на ПАЕ, лечението със Retacrit трябва незабавно да бъде прекратено и да се направят тестове за еритропоетинови антитела. Пациентите не трябва да сменят лекарствения продукт с друг, тъй като антиеритропоетиновите антитела кръстосано реагират с други еритропоетини. Други случаи на ПАЕ трябва да се отхвърлят и да се приложи подходящо лечение.

Препоръчва се редовно следене на броя на ретикулоцитите, за да се открие и предотврати възможна поява на неефикасност на лекарството при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност.

Хиперкалемия (високо ниво на К⁺ в кръвната плазма) бе наблюдавана при единични случаи. При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, лечение на анемия може да доведе до увеличаване на апетита и приемането на повече калий и протеини. Предписанието за диализа може да бъде адаптирано периодично, за да се поддържа нивото на урея, креатинин и калий в желаните граници. При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност серумните електролити трябва да бъдат наблюдавани. Ако се установят високи (или покачващи се) нива на серумния калий, трябва да се обмисли евентуално спиране на лечението с еритропоетин, докато се овладее хиперкалемията.

Често изискване по време на курса на лечение с еритропоетин е увеличаването на дозата на хепарин по време на хемодиализа, като резултат от повишаване на хематокрита. Възможно е запущване на диализната система, ако хепаринизацията не е оптимална.

На база на получената информация до днешна дата, лечението на анемия с еритропоетин при възрастни пациенти с бъбречна недостатъчност, които не са още на диализа, не води до ускоряване на прогресия на бъбречната недостатъчност.

Възрастни онкологични пациенти със симптоматична анемия, провеждащи химиотерапия

При пациенти с рак, подложени на хемотерапия, трябва да се вземе по внимание 2-3 седмично забавяне между инжектирането на еритропоетин и появата на индуцирани от еритропоетина еритроцити, когато се преценява дали Retacrit терапията е подходяща (пациент с риск от належащо кръвопреливане).

Нивата на хемоглобин трябва да бъдат отчитани непрекъснато, докато се постигне стабилна стойност и да се измерват периодично след това. Ако стойността на увеличение на хемоглобина превиши 2 g/dl (1,25 mmol/l) на месец или хемоглобиновото ниво надвиши 12 g/dl (7,5 mmol/l), коригирането на дозата отбелязано в т. 4.2 трябва да се извърши без изменения, за да се минимизира риска от тромботични събития (вж. точка 4.2).

Тъй като се наблюдава повишаване на честотата на тромботични съдови инциденти (ТСИ) при пациенти с рак, получаващи еритропоетини, (вж. точка 4.8), този риск внимателно трябва да се обмисли и претегли спрямо възможните положителни резултати от лечението (със Retacrit), особено при онкологични пациенти, при които рискът от тромботични съдови инциденти е особено висок, като пациенти с високо наднормено тегло и пациенти с предишна анамнеза за ТСИ (напр. дълбоко венозна тромбоза или пулмонален емболизъм).

Възрастни хирургични пациенти в програма за автоложно кръвопреливане

Всички специални предупреждения и предпазни мерки, свързани с програмата за автоложна трансфузия, особено рутинната смяна на обема на лекарствения продукт, трябва стриктно да се съблюдават.

Потенциално развитие на туморни образувания

Епоетините са растежни фактори, които основно стимулират образуването на еритроцити. Рецептори за еритропоетин могат да бъдат експресирани на повърхността на различни видове ракови клетки. Както при всички растежни фактори, трябва да се вземе под внимание възможността епоетините да стимулират развитието на някакъв тип злокачествени образувания. При няколко контролирани проучвания лечението с епоетини не показва подобрене в общата преживяемост или намаляване на риска от прогресия на тумора при пациенти с анемия, свързана с рак.

Няколко контролирани клинични изпитвания, при които епоетини са прилагани на пациенти с различни често срещани тумори, включително сквамозен карцином на главата и шията, рак на белия дроб и рак на гърдата, показват необяснимо висока смъртност.

При контролирани клинични проучвания прилагането на епоетин алфа и други стимулиращи еритропоезата средства (ESAs) са довели до:

- съкратено време за прогресия на тумора при пациенти с авансирал карцином на главата и шията, подложени на лъчелечение, при прилагане с цел постигане на таргетно ниво на хемоглобин по-високо от 14 g/dl (8,7 mmol/l),
- скъсяване на общата преживяемост и повишаване на смъртността поради прогресия на заболяването към четвъртия месец при пациенти с метастатичен карцином на гърдата, подложени на химиотерапия, при прилагане с цел постигане на таргетно ниво на хемоглобин 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l),
- повишаване на риска от смърт, при прилагане с цел постигане на таргетно ниво на хемоглобин 12 g/dl (7,5 mmol/l), при пациенти с активна неоплазма, които не са подложени нито на химио-, нито на лъчетерапия. ESAs не са показани за употреба при тази популация пациенти.

Предвид изложеното по-горе в някои клинични случаи кръвопреливането трябва да бъде предпочитан метод на лечение за корекция на анемия при пациенти с раково заболяване.

Решението за прилагане на рекомбинантни еритропоетини следва да се основава на оценка на съотношението полза-риск с участието на отделния пациент и като се вземе под внимание специфичният клиничен контекст. Факторите, които трябва да бъдат разгледани, включват вида на тумора и неговия стадий, степента на анемия, вероятната продължителност на живот, околната среда, в която се лекува пациентът и предпочитанията му (вж. точка 5.1)

Този лекарствен продукт съдържа фенилаланин, който може да е вреден за пациенти с фенилкетонурия.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Няма доказателства, че лечението с еритропоетин изменя метаболизма на други лекарствени продукти.

Обаче, тъй като циклоспорин се свързва с червените кръвни клетки, то има голяма потенциална вероятност от взаимодействие с други лекарствени продукти. Ако еритропоетин се прилага едновременно с циклоспорин, нивото на циклоспорин в кръвта трябва да се изследва и да се коригира дозата циклоспорин, с повишаване на хематокрита.

Няма данни, показващи взаимодействие между епоетин алфа и G-CSF или GM-CSF по отношение на хематологичната диференциация или пролиферация на проби от туморна биопсия *in vitro*.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

До момента няма адекватни и добре контролирани проучвания при бременни жени. Изследвания с животни показват репродуктивна токсичност. (вж. точка 5.3). Не е известно дали екзогенен епоетин зета се екскретира в кърмата при хора. Следователно, еритропоетин трябва да бъде използван по време на кърмене и бременност само ако потенциалната полза от лечението надвишава потенциалния риск за зародиша.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Retacrit няма или има незначително влияние върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Данните от клинични проучвания със Retacrit съблюдават профила за безопасност на други разрешени за употреба еритропоетини. Базирано на резултатите от клиничните изпитвания с други разрешени за употреба еритропоетини, при приблизително 8% от пациентите лекувани с еритропоетин се очаква да получат нежелани реакции. Нежелателни лекарствени реакции по време на лечението с еритропоетин са наблюдавани предимно при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност или злокачествени тумори. Тези нежелани реакции най-често са доза-зависимо повишено кръвно налягане и главоболие. Може да възникне хипертонична криза със симптоми, подобни на енцефалопатия. Особено внимание трябва да се обърне на появата на внезапно пронизващо наподобяващо мигрена главоболие като възможен предупредителен сигнал.

Наблюдавана е конгестия на дихателните пътища, която включва събития на конгестия на

горните дихателни пътища, назална конгестия и назофарингит, при проучвания с удължен интервал на дозиране, при възрастни пациенти с бъбречна недостатъчност, които все още не са подложени на диализа.

Има съобщения за тромботични/съдови събития, като миокардна исхемия, миокарден инфаркт, мозъчно-съдови инциденти (мозъчен кръвоизлив и мозъчен инфаркт), преходни исхемични атаки, тромбоза на дълбоките вени, артериална тромбоза, белодробна емболия, аневризми, тромбоза на ретината, както и тромбозиране в изкуствен бъбрек при пациенти, получаващи продукта, съдържащи еритропоетин.

Антитяло-медирана еритробластопения (PRCA) се съобщава след месеци до години лечение с епоетин алфа. При повечето от тези пациенти са наблюдавани антитела срещу еритропоетините (вж. точка 4.3 и 4.4).

Таблично представяне на нежеланите реакции

В тази част нежеланите лекарствени реакции са дефинирани както следва: много чести (>1/10); чести (>1/100 до <1/10); нечести (>1/1 000 до <1/100); редки (>1/10 000 до <1/1 000); много редки (<1/10 000), с неизвестна честота (честотата не може да бъде оценена от наличните данни).

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Честотата може да варира в зависимост от показанието.

СОК	Честота	НЛР
Нарушения на кръвта и лимфната система	много редки	тромбоцитоза (вж. точка 4.4)
	неизвестна честота	антитяло-медирана еритробластопения (PRCA)
Нарушения на имунната система	редки	реакции на свръхчувствителност
	много редки	анафилактична реакция
Нарушения на нервната система	много чести	замаяност (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
		главоболие (пациенти с ракови заболявания)
	чести	инсулт
		замаяност (пациенти с ракови заболявания)
		главоболие (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
	нечести	мозъчен кръвоизлив
неизвестна честота	мозъчен инфаркт	
	хипертонична енцефалопатия	

		преходни исхемични атаки
Нарушения на очите	неизвестна честота	тромбоза на ретината
Сърдечни нарушения	неизвестна честота	миокарден инфаркт
		миокардна исхемия
Съдови нарушения	чести	тромбоза на дълбоките вени (пациенти с ракови заболявания)
		повишено кръвно налягане
	неизвестна честота	аневризми
		артериална тромбоза
		тромбоза на дълбоките вени (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
	хипертонична криза	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	чести	белодробна емболия (пациенти с ракови заболявания)
	нечести	конгестия на дихателните пътища
	неизвестна честота	белодробна емболия (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	чести	неспецифични кожни обриви
	много редки	ангиоедем
	Неизвестна честота	Пруритус
Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителната тъкан	много чести	болки в ставите (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
	чести	болки в ставите (пациенти с ракови заболявания)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	много чести	грипоподобни симптоми (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
		усещане за слабост (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
		уморяемост (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
	чести	грипоподобни симптоми (пациенти с ракови заболявания)
		чувство на слабост (пациенти с ракови заболявания)

		уморяемост (пациенти с ракови заболявания)
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	чести	тромбозиране в изкуствен бъбрек

Възрастни и педиатрични пациенти на хемодиализа, възрастни пациенти на перитонеална диализа и възрастни пациенти с бъбречна недостатъчност, които още не са подложени на диализа

Най-честата нежелана лекарствена реакция при лечение с епоетин алфа е доза-зависимо повишаване на кръвното налягане или влошаване на вече съществуваща хипертония. Това повишаване на кръвното налягане може да бъде лекувано с лекарствени продукти. Освен това се препоръчва проследяване на кръвното налягане, особено в началото на лечението. При отделни пациенти с нормално или ниско кръвно налягане са наблюдавани също и следните реакции: хипертонична криза със симптоми подобни на енцефалопатия (напр. главоболие и състояние на обърканост) и генерализирани тонично-клонични гърчове, изискващи незабавен преглед от лекар и интензивни медицински грижи. Особено внимание трябва да се обърне на внезапно пронизващо главоболие, наподобяващо мигрена, като възможен предупредителен сигнал.

Възможно е да възникнат шънтови тромбози, особено при пациенти с тенденция към хипотония или чиито артерио-венозни фистули показват усложнения (напр. стенози, аневризми и др.). Ранния преглед на шънта и профилактика на тромбозата чрез приложение на ацетилсалицилова киселина, например, се препоръчва при тези пациенти.

Възрастни онкологично болни пациенти със симптоматична анемия, на химиотерапия

Възможно е да възникне хипертония при пациенти, лекувани с епоетин алфа. Следователно нивото на хемоглобина и кръвното налягане трябва да бъдат внимателно проследявани.

Увеличаване на броя на тромбо-вакуларните събития (вж. точка 4.4 и 4.8 - Общи) се наблюдава при пациенти, получаващи продукти, съдържащи еритропоетин.

Хирургични пациенти

Независимо от лечението с еритропоетин, е възможна поява на тромботични и сърдечносъдови явления при хирургични пациенти със подлежащо сърдечносъдово заболяване, следващо повтаряща се флеботомия. Следователно обмяна на рутинен обем – кръв трябва да се извършва за такива пациенти.

При пациенти с изходен хемоглобин > 13 g/dl, не може да се изключи възможността, лечението с Retacrit да е свързано с повишен риск от постоперативни тромботични/съдови събития.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Терапевтичните възможности на еритропоетина са изключително големи. Предозиране с еритропоетин може да предизвика ефекти, които подсилват фармакологичния ефект на хормона. Флеботомия може да бъде извършена, ако се наблюдават изключително високи нива на хемоглобин. При необходимост, трябва да бъдат осигурени допълнителни поддържащи грижи.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други антианемични препарати, еритропоетин
АТС код: B03XA01

Retacrit е биоподобен лекарствен продукт. Подробна информация е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

Фармакодинамични ефекти

Еритропоетин е гликопротеин, фактор стимулиращ митозата и диференциращ хормон, който участва при формирането на еритроцитите от техните прекурсори – стволовите клетки в костния мозък.

Молекулната маса на еритропоетина е 32 000 – 40 000 Далтона. Протеиновата част на молекулата заема около 58% от общата молекулна маса и се състои от 165 аминокиселини. Четирите въглехидратни вериги са свързани към протеиновата част, чрез три N-гликозидни връзки и една O-гликозидна връзка. Еритропоетин зета е идентичен по своя аминокиселинен състав и въглехидратно съдържание с ендогенния човешки еритропоетин, който е изолиран от урината на анемични пациенти.

Биологичната ефикасност на еритропоетина е демонстрирана в множество модели върху животни *in vivo* (нормален и анемичен плъх, полицитемична мишка). След прилагането на еритропоетин, броят на еритроцитите, стойността на хемоглобина (Hb), броят на ретикулоцитите и количеството на инкорпорирания ⁵⁹Fe се увеличават.

Наблюдавано бе повишено инкорпориране на ³H-тимидин в еритроидни ядрени клетки от далак *in vitro* (клетъчна култура от далак на мишка), след инкубиране с еритропоетин. С помощта на клетъчни култури от човешки костно-мозъчни, може да се покаже, че еритропоетин стимулира специфично еритропоезата и не оказва влияние върху левкопоезата. Цитотоксична активност на еритропоетин върху клетки на костен мозък не е наблюдавана.

Подобно на други кръвотворни растежни фактори, еритропоетин показва *in vivo* стимулиращо действие върху човешки ендотелни клетки.

Възрастни пациенти с бъбречна недостатъчност, които все още не са подложени на диализа

В 2 проучвания с удължен интервал на дозиране на еритропоетин (3 пъти седмично, веднъж седмично, веднъж на всеки 2 седмици и веднъж на всеки 4 седмици) някои пациенти с по-дълги дозови интервали не са поддържали адекватни нива на хемоглобин и са достигнали нива на хемоглобин, дефинирани в протокола като критерий за отпадане (0% в групата с интервал на дозиране веднъж седмично, 3,7% в групата с дозиране веднъж на всеки 2 седмици и 3,3% в групата с дозиране веднъж на всеки 4 седмици).

Клинична ефикасност и безопасност

721 онкологични пациенти, получаващи не-платинова хемотерапия, бяха включени в три плацебо – контролирани изследвания, 389 пациенти с хематологични злокачествени заболявания (221 рецидивиращ миелом, 144 не-ходжкинови лимфоми (non-Hodgkin's) и 24 други хематологични злокачествени заболявания) и 332 с солидни тумори (172 с тумор на гърдата, 64 гинекологични, 23 белодробни, 22 простатни, 21 стомашно-чревни и 30 с друг вид тумори). 2 697 онкологични пациенти, получаващи не-платинова химиотерапия, 1 895 със солидни тумори (683 с тумор на гърдата, 260 белодробни, 174 гинекологични, 300 стомашно-чревни и 478 с друг вид тумори) и 802 с хематологични злокачествени заболявания, бяха включени в две големи, отворени проучвания.

При едно проспективно, рандомизирано двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване, включващо 375 анемични пациенти, с разновидни не-миелоидни злокачествени заболявания, получаващи не-платинова химиотерапия, се забеляза значително редуциране на свързаните с анемия усложнения (напр. изтощение, понижена енергичност и активност). Получените стойности са получени на базата на следните инструменти и скали: обща скала за Функционална оценка на противоракова терапия - анемия (Functional assessment of Cancer Therapy-Anaemia (FACT-An)), FACT-An скала за уморяемост, както и Онкологична линейна аналогова скала (Cancer Linear Analogue Scale (CLAS)). Други две, по-малки, рандомизирани, плацебо контролирани изпитвания, не показват значително подобрене в качеството на жизнените параметри по скала EORTC-QLQ-C30 или съответно CLAS скала.

Еритропоетин е растежен фактор, който преди всичко стимулира образуването на еритроцити. Еритропоетинови рецептори могат да бъдат експресирани на повърхността на различни видове ракови клетки.

Преживяемостта и прогресията на тумора са изпитвани при пет големи контролирани проучвания, обхващащи общо 2 833 пациенти, от които четири са двойно-слепи плацебо контролирани и едно – отворено проучване. В проучванията са включени или пациенти, лекувани с химиотерапия (две проучвания), или са използвани популации пациенти, при които не са показани стимулиращи еритропоезата средства: анемия при пациенти с ракови заболявания, които не са на лечение с химиотерапия и пациенти с карцином на главата и шията, подложени на лъчелечение. Таргетното ниво на хемоглобина при две от проучванията е $> 13 \text{ g/dl}$; при останалите три проучвания - $12\text{-}14 \text{ g/dl}$. При отвореното проучване не е установена разлика по отношение на общата преживяемост между пациентите, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин и контролите. При четирите плацебо контролирани проучвания коефициентът на риск за общата преживяемост е в диапазона между 1,25 и 2,47 в полза на контролите. Тези проучвания показват стабилна, необяснима, статистически значима свръхсмъртност при пациенти с анемия, свързана с различни често срещани ракови заболявания, които получават рекомбинантен човешки еритропоетин в сравнение с контролите. Резултатът за обща преживяемост при проучванията не може да бъде обяснен задоволително с разликите в честотата на тромбоза и свързаните усложнения между пациентите, получавали рекомбинантен човешки еритропоетин, и тези от контролната група.

Направен е и систематичен обзор, обхващащ над 9 000 пациенти с ракови заболявания от общо 57 клинични проучвания. В резултат на мета-анализа на данните за обща преживяемост точката на коефициент на риск е оценена на 1,08 в полза на контролите (95% ДИ: 0,99, 1,18; 42 проучвания и 8 167 пациенти). Наблюдаван е повишен относителен риск от тромбоемболични събития (RR 1,67, 95% ДИ: 1,35, 2,06, 35 проучвания и 6 769 пациенти) при пациенти, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин. Съществува повишен риск за тромбоемболични събития при пациенти с ракови заболявания, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин и не може да бъде изключен негативен ефект върху общата преживяемост. Не е ясно до каква степен тези резултати могат да се отнасят за прилагането на рекомбинантен човешки еритропоетин при пациенти с неоплазми, които са на лечение с химиотерапия, с цел постигане

на таргетно ниво на хемоглобина под 13 g/dl, тъй като обзорните данни включват малко на брой пациенти с такива характеристики.

Направени са също и анализи на данните на ниво пациент при повече от 13 900 раково болни пациенти (химио-, радио-, химио-радио- терапия или без лечение), участващи в 53 контролирани клинични проучвания, включващи различни епоетини. Мета-анализа на данните за обща преживяемост извежда приближено съотношение за опасност от 1.06 в полза на контролите (95% CI: 1.00, 1.12; 53 проучвания и 13 933 пациенти) а при пациенти с рак, получаващи химиотерапия общото отношение на опасност от преживяемост беше 1.04 (95% CI: 0.97, 1.11; 38 проучвания и 10 441 пациенти). Мета-анализите показват също така идентично чувствително увеличен относителен риск от тромбоемболични прояви при пациенти с рак, получаващи рекомбинантен човешки еритропоетин (вж. точка 4.4).

В рандомизирано двойно-сляпо плацебо контролирано проучване на 4 038 пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, които не са на диализа и имат диабет тип 2 и ниво на хемоглобина ≤ 11 g/dL, пациентите са получили или лечение с дарбепоедин алфа за достигане на таргетно ниво на хемоглобина 13 g/dL или плацебо (вж. точка 4.4). Проучването не е постигнало основната цел да демонстрира намаляване на риска от смъртност независимо от причината, сърдечносъдова заболяемост или краен стадий на бъбречно заболяване. Анализ на отделните компоненти на of the composite endpoints showed the following HR (95% CI): смърт 1,05 (0,92, 1,21), инсулт 1,92 (1,38, 2,68), конгестивна сърдечна недостатъчност (CHF) 0,89 (0,74, 1,08), миокарден инфаркт (MI) 0,96 (0,75, 1,23), хоспитализация поради миокардна исхемия 0,84 (0,55, 1,27), краен стадий на бъбречно заболяване 1,02 (0,87, 1,18).

Извършени са сборни *post hoc* анализи на клинични проучвания с ESAs при пациенти с ХБН (които са на диализа, не са на диализа, имат или нямат диабет). Наблюдавана е тенденция към повишен риск от обща смъртност, сърдечносъдови и мозъчносъдови събития, свързани с високи кумулативни дози ESA, независимо от наличието или отсъствието на диабет или диализа (вж. точки 4.2 и 4.4).

5.2 Фармакокинетични свойства

Интравенозен път на приложение

Измерването на еритропоетин след многократно интравенозно приложение показва, че полуживотът на протеина в здрави доброволци е приблизително 4 часа и донякъде по-продължителен полуживот при пациенти с бъбречна недостатъчност – около 5 часа. При деца е докладван полуживот от приблизително 6 часа .

Подкожен път на приложение

Нивата на серумен еритропоетин, инжектиран подкожно, са значително по-ниски от нивата, получени при интравенозно инжектиране. Нивата се повишават бавно и достигат пик между 12 и 18 часа, след прилагането. Стойността на пика е винаги под тази на пика, получен при интравенозно инжектиране (приблизително 1/20 от стойността).

Не се наблюдава акумулиране: нивата остават постоянни, независимо дали са определени 24 часа след първата инжекция или 24 часа след последната инжекция.

Полуживотът на еритропоетин след подкожно инжектиране е трудно да се определи и е оценен около 24 часа. Бионаличността на подкожно инжектирания еритропоетин е много по-ниска от тази при интравенозно инжектирания лекарствен продукт и е приблизително 20%.

5.3 Предклинични данни за безопасност

По време на някои предклинични токсикологични проучвания при кучета и плъхове, но не при маймуни, лечението с еритропоетин бе свързано с субклинична фиброза на костния мозък (фиброзата на костния мозък е познато усложнение на хроничната бъбречна недостатъчност при хората и може да се свърже с вторична хиперфункция на паратироидната жлеза или неизвестни фактори). Тези инциденти с костно-мозъчна фиброза не се увеличават при изследване на хемодиализни пациенти, които са лекувани с еритропоетин в продължение на 3 години, в сравнение с подобрена контролна група пациенти на диализа, които не са били лекувани с еритропоетин.

Проучвания при животни показват, че когато еритропоетин се прилага в 20 пъти по-висока доза от препоръчителната седмична доза за човек, това води до намаляване на ембрионалното тегло, забавена осификация и повишена смъртност при зародишите. Тези изменения се обясняват като вторични от намаленото телесно тегло на майчиния организъм.

При тестове за мутагенност в бактериални и еукариотни (от бозайник) клетъчни култури и *in vivo* микроядрен тест с мишки, еритропоетин не показва никакви изменения. Продължителни изследвания за канцерогенност не са провеждани. Съобщенията в литературата за това дали еритропоетин играе важна ключова роля като фактор при пролиферацията на тумори са противоречиви. Тези доклади са на базата на *in vitro* находки, получени за човешки туморни проби, но са с неопределена важност за клиничната ситуация.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Динатриев фосфат дихидрат
Натриев дихидроген фосфат дихидрат
Натриев хлорид
Калциев хлорид дихидрат
Полисорбат 20
Глицин
Левцин
Изолевцин
Треонин
Глутаминова киселина
Фенилаланин
Вода за инжекции
Натриев хидроксид (за коригиране на рН)
Хлороводородна киселина (за коригиране на рН)

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

30 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се

предпази от светлина.

За целите на амбулаторната употреба пациентът може да извади продукта от хладилника и да го съхранява на стайна температура (не по-висока от 25°C) еднократно за период от най-много 3 дни.

6.5 Данни за опаковката

0,5 ml разтвор в предварително напълнена спринцовка от стъкло тип I, с фиксирана инжекционна игла от стомана и бутало с PTFE покритие, със или без предпазител за иглата.

Всяка опаковка съдържа 1 или 4 или 6 предварително напълнени спринцовки.
Групова опаковка, която съдържа 6 (6 опаковки по 1) предварително напълнени спринцовки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Инструкции за работа със Retacrit:

1. След изваждането на една от спринцовките от блистер-опаковката, проверете дали лекарственият разтвор е бистър, прозрачен и практически без никакви видими частички.
2. Предпазителят се отстранява от инжекционната игла и въздухът се изгонва от спринцовката и иглата като спринцовката трябва да се държи във вертикално положение и буталото внимателно да се натиска нагоре.
3. Спринцовката вече може да бъде използвана.

Retacrit не трябва да се използва ако:

- запечатването на блистера е счупено или опаковка е повредена по какъвто и да е начин
- течността е оцветена или ако можете да видите плуващи частички в нея
- някаква течност е изтекла от предварително напълнената спринцовка или видимо се наблюдава конденз в запечатания блистер
- опаковката е била замразена по случайност

Този лекарствен продукт е предназначен единствено за еднократна употреба.

Да не се разклаща.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Hospira UK Limited
Horizon
Honey Lane
Hurley
Maidenhead
SL6 6RJ
Великобритания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/431/017 предварително напълнена спринцовка
EU/1/07/431/020 предварително напълнена спринцовка
EU/1/07/431/021 предварително напълнена спринцовка
EU/1/07/431/042 предварително напълнена спринцовка с предпазител за иглата
EU/1/07/431/045 предварително напълнена спринцовка с предпазител за иглата
EU/1/07/431/046 предварително напълнена спринцовка с предпазител за иглата
EU/1/07/431/051 предварително напълнена спринцовка (групова опаковка)

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

Дата на първо разрешаване: 18 декември 2007 г.

Дата на последно подновяване: 15 ноември 2012 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Retacrit 30 000 IU/0,75 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 предварително напълнена спринцовка с 0,75 ml инжекционен разтвор съдържа 30 000 международни единици (IU) епоетин зета* (epoetin zeta*) (рекомбинантен човешки еритропоетин). Разтворът съдържа 40 000 IU епоетин зета на ml.

* Произведен чрез рекомбинантна ДНК технология в клетъчна линия от яйчник на китайски хамстер (СНО).

Помощно вещество с известно действие:

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 0,38 мг фенилаланин.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка.
Бистър, безцветен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

- Лечение на симптоматична анемия, свързана с хронична бъбречна недостатъчност (ХБН) при възрастни и педиатрични пациенти:
 - Лечение на анемия, свързана с хронична бъбречна недостатъчност при педиатрични и възрастни пациенти на хемодиализа и възрастни пациенти на перитонеална диализа (вж. точка 4.4).
 - Лечение на тежка анемия от бъбречен произход, придружавана от клинични симптоми при възрастни пациенти с бъбречна недостатъчност, които още не са подложени на диализа (вж. точка 4.4).
- Лечение на анемия и редуциране на необходимостта от трансфузия при възрастни пациенти, подложени на химиотерапия за солидни тумори, злокачествен лимфом или мултиплен миелом и с риск от трансфузия, преценени въз основа на общия статус на пациента (напр. сърдечно-съдов статус, анемия, датираща преди началото на хемотерапията).
- Retacrit може да се използва за увеличаване на добива автоложна кръв от пациентите, включени в програма за предоперативно кръводаряване. Употребата му при това показание трябва да бъде съобразена със съобщенията за повишен риск от тромбоемболични явления. Лечението трябва да се прилага само при пациенти с умерена анемия (без железен дефицит), при условие, че планираната голяма хирургическа интервенция изисква трансфузия на голям обем кръв (4 или повече единици кръв за жени и/или 5 или повече единици за мъже), а кръво-консервиращи процедури не са възможни или са недостатъчни.
- Retacrit може да се използва за намаляване на експозицията при преливане на алогенна кръв на възрастни пациенти без железен дефицит, преди голяма елективна ортопедична операция, при които има голям риск от хемотрансфузионни усложнения. Употребата трябва да бъде ограничена предимно при пациенти с умерена анемия (Hb 10-13 g/dl), които не са

били поставени на предходно даряване по автоложна програма, и очаквана умерена кръвозагуба (900 до 1 800 ml).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Retacrit трябва да се започне под наблюдението на лекари с опит в лечението на пациенти с по-горните показания.

Дозировка

Лечение на симптоматична анемия при възрастни и педиатрични пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Retacrit трябва да се прилага подкожно или интравенозно.

Целевата концентрация на хемоглобина е между 10 и 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l) с изключение на педиатрични пациенти, при които концентрацията трябва да бъде между 9,5 и 11 g/dl (5,9-6,8 mmol/l). Не трябва да се превишава горната граница на таргетната хемоглобинова концентрация.

Симптомите и последствията на анемията могат да варират в зависимост от възрастта, пола и цялостното влияние на заболяването върху продължителността и качеството на живот; необходима е лекарска оценка на клиничния ход и състоянието на всеки отделен пациент. Retacrit трябва да се прилага подкожно или интравенозно с цел повишаване на хемоглобина до не повече от 12 g/dl (7,5 mmol/l). Поради интраиндивидуална вариабилност е възможно понякога да се наблюдават отделни стойности на хемоглобина за даден пациент над или под желаното ниво. Вариабилността на хемоглобина трябва да се овладява чрез контролиране на дозата, като таргетния диапазон за стойностите на хемоглобина е 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Трябва да се избягва поддържане на нива на хемоглобина над 12 g/dl; указания за съответно адаптиране на дозата, когато нивата на хемоглобина надхвърлят 12 g/dl (7,5 mmol/l), са дадени по-долу. Трябва да се избягва повишение на хемоглобина с над 2 g/dl (1,25 mmol/l) за период от четири седмици. Ако това се случи, трябва да се извърши съответно адаптиране на дозата според указанията.

Пациентите трябва да се наблюдават внимателно, за да е сигурно, че се използва най-ниската одобрена ефективна доза на Retacrit за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията, като същевременно се поддържа концентрация на хемоглобина по-ниска или равна на 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Необходимо е внимание при повишаване на дозата на Retacrit при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност. При пациенти, при които хемоглобинът се повлиява слабо от Retacrit, трябва да се помисли за алтернативни обяснения на слабия отговор (вж. точки 4.4 и 5.1).

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност и клинично установен исхемична болест на сърцето или конгестивна сърдечна недостатъчност, поддържаната хемоглобинова концентрация не трябва да превишава горната граница на целевата хемоглобинова концентрация.

Възрастни пациенти на хемодиализа

Retacrit трябва да се прилага подкожно или интравенозно.

Лечението се разделя на два етапа:

1. Коригираща фаза: 50 IU/kg 3 пъти седмично. Когато е необходимо коригиране на дозата, това трябва да се извърши постепенно за поне четири седмици. Всеки път увеличаването или намаляването на дозата трябва да бъде с 25 IU/kg 3 пъти седмично.
2. Поддържаща фаза: Адаптирането на дозата, с цел да се поддържат стойности на хемоглобина (Hb) на желаното ниво от 10 до 12 g/dl (6,2 - 7,5 mmol/l). Общата препоръчителна седмична доза, е между 75 и 300 IU/kg

От получените клинични данни може да се заключи, че при пациенти с много ниско първоначално ниво на хемоглобин (< 6 g/dl or < 3,75 mmol/l), може да са необходими по-високи поддържащи дози, отколкото при пациенти, при които първоначално анемията е била не толкова тежка (Hb > 8 g/dl или > 5 mmol/l).

Педиатрични пациенти на хемодиализа

Лечението се разделя на два етапа:

1. Коригираща фаза: 50 IU/kg, 3 пъти седмично, интравенозен път на приложение. Когато е необходима корекция на дозата, това трябва да се извърши постепенно, с увеличаване на дозата с 25 IU/kg, 3 пъти седмично, на интервали от поне 4 седмици, докато се постигне желаният резултат.
2. Поддържаща фаза: Адаптиране на дозата, с цел да се поддържат стойности на хемоглобина (Hb) в кръвта, на желаното ниво от 9,5 до 11 g/dl (5,9-6,8 mmol/l).

Обикновено деца и юноши с тегло под 30 kg се нуждаят от по-висока поддържаща доза, отколкото възрастни и деца с тегло над 30 kg.. Следните поддържащи дози са наблюдавани при клинични изпитвания след 6 месечно лечение:

Тегло (kg)	Доза (IU/kg, прилагана 3 пъти седмично)	
	Медиана	Обикновена поддържаща доза
< 10	100	75-150
10-30	75	60-150
> 30	33	30-100

От наличните клинични данни може да се заключи, че пациенти с много ниско първоначално ниво на хемоглобин (< 6,8 g/dl or < 4,25 mmol/l), може да се нуждаят от по-високи поддържащи дози, отколкото пациенти с по-висока първоначална стойност на хемоглобина (> 6,8 g/dl или > 4,25 mmol/l).

Възрастни пациенти на перитониална диализа

Retacrit трябва да се прилага подкожно или интравенозно.

Лечението се разделя на два етапа:

1. Коригираща фаза: Начална доза от 50 IU/kg 2 пъти седмично.
2. Поддържаща фаза: Адаптиране на дозата, с цел да се поддържат стойности на хемоглобина (Hb) в кръвта, на желаното ниво от 10 до 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l); поддържаща доза между 25 и 50 IU/kg, 2 пъти седмично, в две еднакви инжекции.

Възрастни пациенти с бъбречна недостатъчност, които още не са подложени на диализа

Retacrit трябва да се прилага подкожно или интравенозно.

Лечението се разделя на два етапа:

1. Коригираща фаза: Начална доза от 50 IU/kg 3 пъти седмично, последван от увеличаване на дозата с 25 IU/kg (3 пъти седмично), докато се постигне желаният резултат (увеличаването на дозата трябва да се извърши за поне 4 седмици).
2. Поддържаща фаза: По време на поддържащата фаза, Retacrit може да се прилага 3 пъти седмично, както и, в случай на подкожно приложение, веднъж седмично или веднъж на всеки 2 седмици. Необходимо е подходящо адаптиране на дозата и дозовите интервали, с цел да се поддържат стойности на хемоглобина (Hb) в кръвта на желаното ниво от 10 и 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l). Удължените дозови интервали може да изискват повишаване на дозата.

Максималната доза не трябва да превишава 150 IU/kg 3 пъти седмично, 240 IU/kg (до максимум 20 000 IU) веднъж седмично или 480 IU/kg (до максимум 40 000 IU) веднъж на всеки две седмици.

Лечение на пациенти с анемия, индуцирана от химиотерапия

Retacrit трябва да се прилага подкожно при пациенти с анемия (т.е. концентрация на хемоглобин ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)). Симптомите и последствията на анемията могат да варират в зависимост от възрастта, пола и цялостното влияние на заболяването върху продължителността и качеството на живот; необходима е лекарска оценка на клиничния ход и състоянието на всеки отделен пациент.

Поради интраиндивидуална вариабилност е възможно понякога да се наблюдават отделни стойности на хемоглобина за даден пациент над и под желаното ниво. Вариабилността на хемоглобина трябва да се овладява чрез контролиране на дозата, като таргетния диапазон за стойностите на хемоглобина е 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l). Трябва да се избягва поддържане на нива на хемоглобина над 12 g/dl (7,5 mmol/l); указания за съответно адаптиране на дозата, когато нивата на хемоглобина надхвърлят 12 g/dl (7,5 mmol/l), са дадени по-долу.

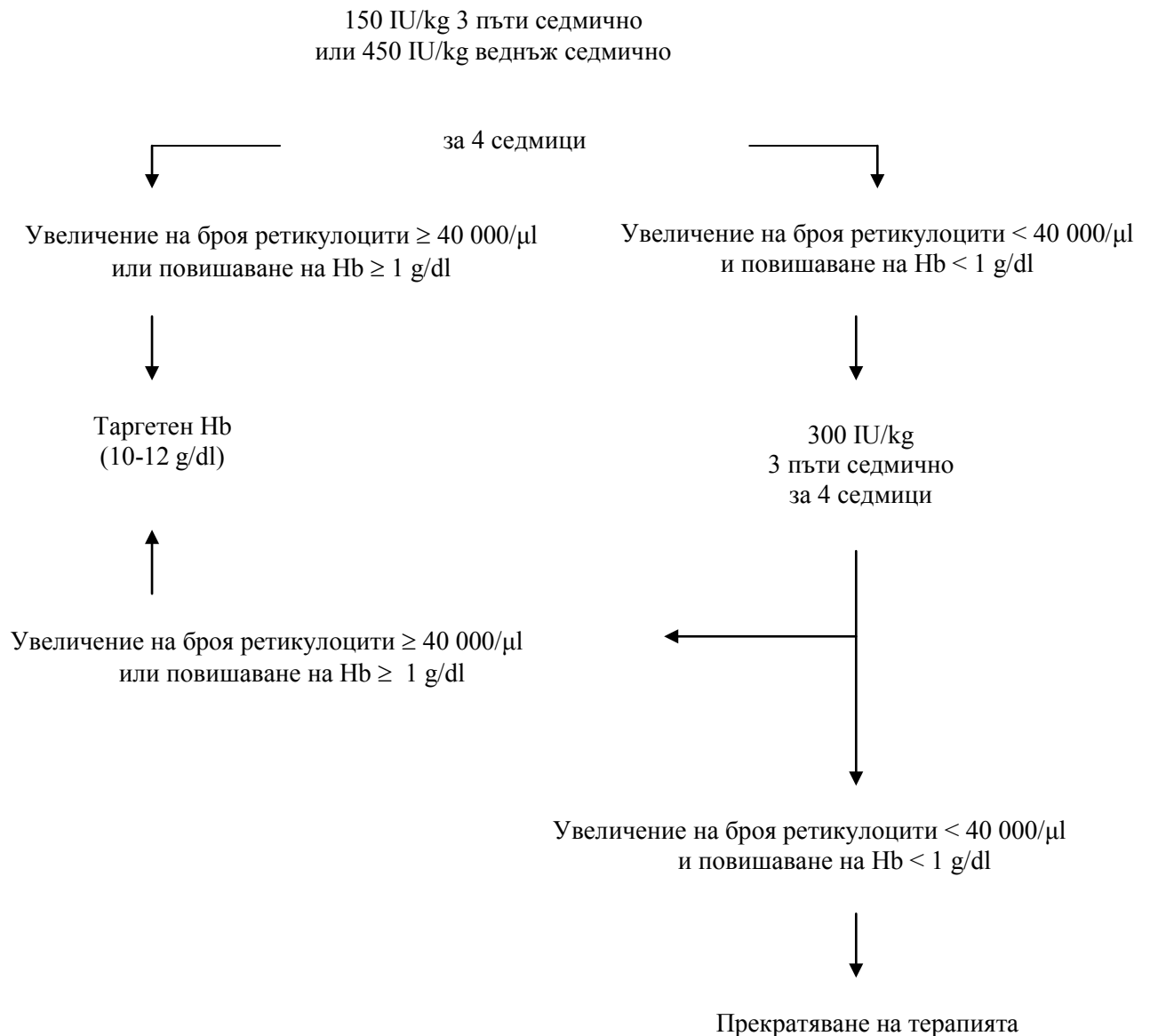
Пациентите трябва да се наблюдават внимателно, за да е сигурно, че се използва най-ниската одобрена доза на Retacrit за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията.

Retacrit лечението трябва да продължи до месец след края на химиотерапията.

Първоначалната доза е 150 IU/kg, прилагана подкожно, 3 пъти седмично. Като алтернативен вариант, Retacrit може да бъде инжектирано с първоначална доза 450 IU/kg, подкожно, веднъж седмично.

Ако хемоглобинът се увеличи с най-малко 1 g/dl (0,62 mmol/l) или броят ретикулоцитите е повишен $\geq 40\ 000$ клетки/ μ l над основната стойност след 4 седмици от започване на лечението, дозата трябва да се задържи на 150 IU/kg, 3 пъти седмично или 450 IU/kg, веднъж седмично. Ако стойността на хемоглобина се увеличи с < 1 g/dl ($< 0,62$ mmol/l) и броят на ретикулоцитите нарасне с $< 40\ 000$ клетки/ μ l над основната стойност, дозата трябва да се увеличи на 300 IU/kg, 3 пъти седмично. Ако след 4 допълнителни седмици на лечение при доза 300 IU/kg, 3 пъти седмично, хемоглобинът се увеличи с ≥ 1 g/dl (0,62 mmol/l) или броят на ретикулоцитите е нараснал до $\geq 40\ 000$ клетки/ μ l, дозата трябва да се задържи на 300 IU/kg, 3 пъти седмично. Обаче, ако все пак хемоглобинът нарасне с < 1 g/dl ($< 0,62$ mmol/l) и броят на ретикулоцитите нарасне до $< 40\ 000$ клетки/ μ l, над основната стойност, отговорът към лекарството е незадоволителен и лечението трябва да се прекрати.

Препоръчаната схема на прилагане е представена на следната диаграма:



Когато целта на лечението за отделен пациент е постигната, дозата следва да се намали с 25 до 50% с цел поддържане на хемоглобина на това ниво. Следва да се обмисли подходящо титриране на дозата.

Адаптиране на дозата

При степен на нарастване на хемоглобина за едномесечно лечение $> 2 \text{ g/dl}$ ($> 1,25 \text{ mmol/l}$), дозата на Retacrit трябва да се намали с около 25-50%. Ако нивото на хемоглобин превишава 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), прекратете лечението, докато то се понижи до 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$) или по-ниско и след това подновете лечението със Retacrit с доза 25% по-ниска от предходната доза.

Лечение на хирургични пациенти включени в програма за автоложно кръвопреливане

Retacrit трябва да се прилага интравенозно.

По време на кръводаряване Retacrit трябва да се инжектира след завършване на процедурата по

кръводаряване.

Пациенти с лека степен на анемия (хематокрит: 33-39%), нуждаещи се от предварително депониране на ≥ 4 единици кръв, трябва да бъдат лекувани със Retacrit в доза 600 IU/kg (kg телесна маса), 2 пъти седмично, в продължение на 3 седмици преди операцията.

Всички пациенти, лекувани със Retacrit, трябва да получават адекватна добавка желязо (напр. дневна доза от 200 mg елементарно желязо, приемана перорално), докато трае курса на лечение. Добавянето на желязо трябва да започне колкото е възможно по-рано, дори и няколко седмици преди да започне предварителното депониране на автоложна кръв (автоложна хемотрансфузия), с цел да се постигне голям запас от желязо преди да започне лечението със Retacrit.

Лечение на възрастни пациенти, планирани за голяма елективна ортопедична операция:

Retacrit трябва да се прилага подкожно.

Доза от 600 IU/kg телесно тегло трябва да се прилага веднъж седмично за три седмици (дни 21-ви, 14-ти и 7-ми) преди операцията и в деня на операцията (ден 0). Когато се налага периода преди операцията да се съкрати на по-малко от три седмици, трябва да се приложи доза от 300 IU/kg телесно тегло дневно в 10 последователни дни преди операцията, в деня на операцията и 4 дни непосредствено след нея. Ако при провеждане на хематологични изследвания в предоперативния период хемоглобинът достигне ниво от 15 g/dl или повече, приложението на Retacrit трябва да се прекрати и да не се прилагат следващи дози .

Железеният дефицит трябва да бъде лекуван преди започване на лечението с Retacrit. В допълнение, по време на курса на лечение с Retacrit, всички пациенти трябва да получават допълнително адекватно количество желязо (напр. 200 mg елементарно желязо перорално дневно). Ако е възможно, приемът на желязо трябва да започне преди началото на лечението с Retacrit, за да се постигне задоволителен железен запас.

Начин на приложение

Интравенозно инжектиране

Дозата трябва да се въвежда за не по-малко от 1-5 минути, в зависимост от общата доза. При пациенти на хемодиализа болус инжекция може да се въведе по време на диализната процедура, чрез подходящ венозен вход на диализната линия. Като алтернативен вариант, инжекцията може да се приложи в края на диализата посредством фистулната игла, последвано от 10 ml разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%), за да се промие тръбичката и да се осигури пълното въвеждане на лекарство в кръвообращението.

По-бавно инжектиране е за предпочитане при пациенти, при които се наблюдават нежелани реакции със грипоподобни симптоми.

Retacrit не трябва да се въвежда чрез интравенозна инфузия или да се смесва с други лекарствени продукти (вж. точка 6.2).

Подкожно инжектиране

Максималният обем от 1ml за едно място на инжектиране, обикновено не трябва да се превишава. В случай на по-големи обеми, трябва да се избера повече от едно място на инжектиране.

Инжекциите се поставят в крайниците или в предната коремна стена.

За указания относно работата с лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.б.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Пациенти, с придобита (чиста) аплазия на еритроцитите (ПАЕ/PRCA) в следствие на лечение с някакъв еритропоетин, не трябва да приемат Retacrit или какъвто и да е друг еритропоетин (вж. точка 4.4).
- Неконтролирана хипотония
- При показание „увеличаване добива от автоложна кръв“: миокарден инфаркт или инсулт, получени в месеца преди лечението, нестабилна ангина пекторис, повишен риск от дълбока венозна тромбоза, като анамнеза за предишно венозно тромбоемболично заболяване.
- При показание за голяма елективна ортопедична операция: тежка коронарна, периферна артериална, каротидна или церебрална васкуларна болест, включително пациенти със скорошен миокарден инфаркт или церебрален васкуларен инцидент.
- Пациенти, които по каквато и да е причина не могат да получат адекватна антитромботична профилактика.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Обща информация

Както при всички пациенти получаващи еритропоетин, кръвното налягане може да се повиши по време на лечението със Retacrit. Кръвното налягане трябва да се следи отблизо и да се контролира адекватно при всички пациенти, които преди това не са лекувани с епоетин, както и при пациенти с предишно епоетиново лечение преди, в началото и по време на лечението със Retacrit. Може да се наложи да се добави лечение или да се увеличат лекарствата за високо кръвно. Ако кръвното налягане не може да се контролира, лечението със Retacrit трябва да се преустанови.

Retacrit трябва да се прилага с повишено внимание при наличие на епилепсия и хронична чернодробна недостатъчност.

При лечение с еритропоетин е възможно да се наблюдава умерено дозозависимо повишаване (в нормални граници) на броя на тромбоцитите. Това отзвучава в хода на продължителното лечение. Препоръчва се, броят на тромбоцитите да се следи редовно през първите 8 седмици от лечението.

Всички останали случаи на анемия (дефицит на желязо, хемолиза, загуба на кръв, дефицит на витамин В₁₂ или фолиева киселина) трябва да бъдат взети под внимание и лекувани преди началото и по време на лечението със Retacrit. В повечето случаи количеството на серумния феритин (*желязо-съдържащ ензим*), се понижава едновременно с повишаването на хематокрита. С цел да се осигури оптимален отговор на действието на еритропоетин е необходимо да се осигури адекватен запас от желязо:

- Препоръчва се перорално приемане на добавки желязо, напр. 200-300 mg дневно (100-200 mg дневно за педиатрични пациенти), за пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, при които серумното ниво на феритин е под 100 ng/ml
- Перорален железен заместител 200-300 mg на ден се препоръчва за всички онкологични пациенти, при които насищането с трансферитин е под 20%

Всички тези допълнителни фактори на анемия също трябва внимателно да бъдат обмислени,

когато се решава дали да се увеличи дозата от еритропоетин при онкологични пациенти.

Парадоксалното намаляване на хемоглобина и развиването на тежка анемия, свързана с ниски нива на ретикулоцитите, изискват прекъсване на лечението с епоетин и извършване на изследване за анти-еритропоетинови антитела. Докладвани са случаи на пациенти с хепатит С, лекувани с интерферон и рибавирин, при които едновременно са използвани епоетини. Епоетините не са утвърдени при лечението на анемия, свързана с хепатит С.

За да се подобри възможността за проследяване на средствата, стимулиращи еритропоезата (ESA), името на предписаното средство трябва да бъде ясно записано в досието на пациента.

Трябва винаги да се прилагат добрите практики за кръвни манипулации преди, по време на и малко след операцията.

Пациенти, планирани за големи елективни ортопедични оперативни интервенции

При пациенти, планирани за големи елективни ортопедични оперативни интервенции, причината за анемията трябва се установи и лекува по възможност преди началото на лечението с Retacrit.

Тромботичните събития могат да представляват риск за тази популация и тази възможност трябва да се прецени внимателно срещу очакваната полза от лечението.

Пациентите трябва да получат адекватна антитромботична профилактика, тъй като могат да се появят тромботични и съдови събития при хирургични пациенти, особено при тези с подлежащо сърдечно-съдово заболяване. В допълнение, трябва да се вземат специални предпазни мерки при пациенти с предразположение за развитие на тромбоза на дълбоките вени (DVT). Освен това, при пациенти с изходен хемоглобин > 13 g/dl, не може да се изключи възможността лечението с Retacrit да е свързано с повишен риск от постоперативни тромботични/съдови събития. По тази причина той не трябва да се използва при пациенти с изходен хемоглобин > 13 g/dl.

Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Концентрация на хемоглобина

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, поддържаната концентрация на хемоглобина не трябва да надвишава горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, препоръчана в точка 4.2. При клинични проучвания е наблюдаван повишен риск от смърт, сериозни сърдечно-съдови събития или мозъчносъдови събития, включително инсулт, при прилагане на ESA за постигане на ниво на хемоглобина над 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Контролирани клинични проучвания не са показали значима полза от прилагането на епоетини, когато концентрацията на хемоглобина е повишена над нивата, необходими за постигане на контрол върху симптомите на анемията и с цел избягване на трансфузия на кръв.

Нивото на хемоглобин трябва да се измерва редовно, докато се постигнат стабилни стойности и периодично след това да се следи. Стойността на повишаване на хемоглобина трябва да бъде приблизително 1 g/dl (0,62 mmol/l) на месец и не трябва да превишава 2 g/dl (1,25 mmol/l) на месец, за да се минимизира рискът от развитие или влошаване на хипертония

Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, лекувани със Retacrit, приложен подкожно, трябва да бъдат наблюдавани редовно за загуба на ефикасност, определена като липсващ или намален отговор на лечението със Retacrit при пациенти, които преди са се повлиявали от такава терапия.

Възможно е някои пациенти, с по-удължени интервали на дозиране (по-рядко от веднъж

седмично) на епоетин, да не могат да поддържат адекватни нива на хемоглобин (виж точка 5.1) и може да се нуждаят от увеличаване на дозата на епоетин. Нивата на хемоглобина трябва да се проследяват редовно.

Необходимо е внимание при повишаване на дозата на Retacrit при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, тъй като е възможно високи кумулативни дози епоетин да са свързани с повишен риск от смъртност, сериозни сърдечносъдови и мозъчносъдови събития. При пациенти със слабо повлияване на хемоглобина от епоетини, трябва да се помисли за алтернативни обяснения на слабия отговор (вж. точки 4.2 и 5.1).

Ако лечението с еритропоетин не предизвика желаната ответна реакция, това предполага бързо да се потърсят причините за това. Като такива могат да се разгледат: дефицит на желязо, фолиева киселина или витамин В₁₂, интоксикация с алуминий, инфекции по време на лечението, възпалителни или травматични епизоди, загуба на кръв, хемолиза, както и фиброза на костния мозък от всякакъв е вид.

Много рядко са докладвани случаи на ПАЕ, медирана от антитела при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, при които еритропоетин е въведен чрез подкожно инжектиране. При пациенти, при които се развива внезапна липса на ефикасност, характеризирана с понижаване на хемоглобина (1-2 g/dl на месец) и повишена нужда от кръвопреливане, броят на ретикулоцитите трябва да бъде определен и типичните причини за липсата на ответна реакция (напр. дефицит на желязо, фолиева киселина или витамин В₁₂, алуминиева интоксикация, инфекция или възпаление, загуба на кръв и/или хемолиза) да бъдат изследвани. Ако никой от посочените случаи не се установи, трябва да бъде обмислено изследване на костният мозък за диагноза ПАЕ.

Ако диагнозата е развитие на ПАЕ, лечението със Retacrit трябва незабавно да бъде прекратено и да се направят тестове за еритропоетинови антитела. Пациентите не трябва да сменят лекарствения продукт с друг, тъй като антиеритропоетиновите антитела кръстосано реагират с други еритропоетини. Други случаи на ПАЕ трябва да се отхвърлят и да се приложи подходящо лечение.

Препоръчва се редовно следене на броя на ретикулоцитите, за да се открие и предотврати възможна поява на неефикасност на лекарството при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност.

Хиперкалемия (високо ниво на К⁺ в кръвната плазма) бе наблюдавана при единични случаи. При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, лечение на анемия може да доведе до увеличаване на апетита и приемането на повече калий и протеини. Предписанието за диализа може да бъде адаптирано периодично, за да се поддържа нивото на урея, креатинин и калий в желаните граници. При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност серумните електролити трябва да бъдат наблюдавани. Ако се установят високи (или покачващи се) нива на серумния калий, трябва да се обмисли евентуално спиране на лечението с еритропоетин, докато се овладее хиперкалемията.

Често изискване по време на курса на лечение с еритропоетин е увеличаването на дозата на хепарин по време на хемодиализа, като резултат от повишаване на хематокрита. Възможно е запущване на диализната система, ако хепаринизацията не е оптимална.

На база на получената информация до днешна дата, лечението на анемия с еритропоетин при възрастни пациенти с бъбречна недостатъчност, които не са още на диализа, не води до ускоряване на прогресия на бъбречната недостатъчност.

Възрастни онкологични пациенти със симптоматична анемия, провеждащи химиотерапия

При пациенти с рак, подложени на хемотерапия, трябва да се вземе по внимание 2-3 седмично забавяне между инжектирането на еритропоетин и появата на индуцирани от еритропоетина еритроцити, когато се преценява дали Retacrit терапията е подходяща (пациент с риск от належащо кръвопреливане).

Нивата на хемоглобин трябва да бъдат отчитани непрекъснато, докато се постигне стабилна стойност и да се измерват периодично след това. Ако стойността на увеличение на хемоглобина превиши 2 g/dl (1,25 mmol/l) на месец или хемоглобиновото ниво надвиши 12 g/dl (7,5 mmol/l), коригирането на дозата отбелязано в т. 4.2 трябва да се извърши без изменения, за да се минимизира риска от тромботични събития (вж. точка 4.2).

Тъй като се наблюдава повишаване на честотата на тромботични съдови инциденти (ТСИ) при пациенти с рак, получаващи еритропоетини, (вж. точка 4.8), този риск внимателно трябва да се обмисли и претегли спрямо възможните положителни резултати от лечението (със Retacrit), особено при онкологични пациенти, при които рискът от тромботични съдови инциденти е особено висок, като пациенти с високо наднормено тегло и пациенти с предишна анамнеза за ТСИ (напр. дълбоко венозна тромбоза или пулмонален емболизъм).

Възрастни хирургични пациенти в програма за автоложно кръвопреливане

Всички специални предупреждения и предпазни мерки, свързани с програмата за автоложна трансфузия, особено рутинната смяна на обема на лекарствения продукт, трябва стриктно да се съблюдават.

Потенциално развитие на туморни образувания

Епоетините са растежни фактори, които основно стимулират образуването на еритроцити. Рецептори за еритропоетин могат да бъдат експресирани на повърхността на различни видове ракови клетки. Както при всички растежни фактори, трябва да се вземе под внимание възможността епоетините да стимулират развитието на някакъв тип злокачествени образувания. При няколко контролирани проучвания, лечението с епоетини не показва подобрене в общата преживяемост или намаляване на риска от прогресия на тумора при пациенти с анемия, свързана с рак.

Няколко контролирани клинични изпитвания, при които епоетини са прилагани на пациенти с различни често срещани тумори, включително сквамозен карцином на главата и шията, рак на белия дроб и рак на гърдата, показват необяснимо висока смъртност.

При контролирани клинични проучвания прилагането на епоетин алфа и други стимулиращи еритропоезата средства (ESAs) са довели до:

- съкратено време за прогресия на тумора при пациенти с авансирал карцином на главата и шията, подложени на лъчелечение, при прилагане с цел постигане на таргетно ниво на хемоглобин по-високо от 14 g/dl (8,7 mmol/l),
- скъсяване на общата преживяемост и повишаване на смъртността поради прогресия на заболяването към четвъртия месец при пациенти с метастатичен карцином на гърдата, подложени на химиотерапия, при прилагане с цел постигане на таргетно ниво на хемоглобин 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l),
- повишаване на риска от смърт, при прилагане с цел постигане на таргетно ниво на хемоглобин 12 g/dl (7,5 mmol/l), при пациенти с активна неоплазма, които не са подложени нито на химио-, нито на лъчетерапия. ESAs не са показани за употреба при тази популация пациенти.

Предвид изложеното по-горе в някои клинични случаи кръвопреливането трябва да бъде предпочитан метод на лечение за корекция на анемия при пациенти с раково заболяване.

Решението за прилагане на рекомбинантни еритропоетини следва да се основава на оценка на съотношението полза-риск с участието на отделния пациент и като се вземе под внимание специфичният клиничен контекст. Факторите, които трябва да бъдат разгледани, включват вида на тумора и неговия стадий, степента на анемия, вероятната продължителност на живот, околната среда, в която се лекува пациентът и предпочитанията му (вж. точка 5.1)

Този лекарствен продукт съдържа фенилаланин, който може да е вреден за пациенти с фенилкетонурия.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Няма доказателства, че лечението с еритропоетин изменя метаболизма на други лекарствени продукти.

Обаче, тъй като циклоспорин се свързва с червените кръвни клетки, то има голяма потенциална вероятност от взаимодействие с други лекарствени продукти. Ако еритропоетин се прилага едновременно с циклоспорин, нивото на циклоспорин в кръвта трябва да се изследва и да се коригира дозата циклоспорин, с повишаване на хематокрита.

Няма данни, показващи взаимодействие между епоетин алфа и G-CSF или GM-CSF по отношение на хематологичната диференциация или пролиферация на проби от туморна биопсия *in vitro*.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

До момента няма адекватни и добре контролирани проучвания при бременни жени. Изследвания с животни показват репродуктивна токсичност. (вж. точка 5.3). Не е известно дали екзогенен епоетин зета се екскретира в кърмата при хора. Следователно, еритропоетин трябва да бъде използван по време на кърмене и бременност само ако потенциалната полза от лечението надвишава потенциалния риск за зародиша.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Retacrit няма или има незначително влияние върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Данните от клинични проучвания със Retacrit съблюдават профила за безопасност на други разрешени за употреба еритропоетини. Базирано на резултатите от клиничните изпитвания с други разрешени за употреба еритропоетини, при приблизително 8% от пациентите лекувани с еритропоетин се очаква да получат нежелани реакции. Нежелателни лекарствени реакции по време на лечението с еритропоетин са наблюдавани предимно при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност или злокачествени тумори. Тези нежелани реакции най-често са доза-зависимо повишено кръвно налягане и главоболие. Може да възникне хипертонична криза със симптоми, подобни на енцефалопатия. Особено внимание трябва да се обърне на появата на внезапно пронизващо наподобяващо мигрена главоболие като възможен предупредителен сигнал.

Наблюдавана е конгестия на дихателните пътища, която включва събития на конгестия на

горните дихателни пътища, назална конгестия и назофарингит, при проучвания с удължен интервал на дозиране, при възрастни пациенти с бъбречна недостатъчност, които все още не са подложени на диализа.

Има съобщения за тромботични/съдови събития, като миокардна исхемия, миокарден инфаркт, мозъчно-съдови инциденти (мозъчен кръвоизлив и мозъчен инфаркт), преходни исхемични атаки, тромбоза на дълбоките вени, артериална тромбоза, белодробна емболия, аневризми, тромбоза на ретината, както и тромбозиране в изкуствен бъбрек при пациенти, получаващи продуктите, съдържащи еритропоетин.

Антитяло-медирана еритробластопения (PRCA) се съобщава след месеци до години лечение с епоетин алфа. При повечето от тези пациенти са наблюдавани антитела срещу еритропоетините (вж. точка 4.3 и 4.4).

Таблично представяне на нежеланите реакции

В тази част нежеланите лекарствени реакции са дефинирани както следва: много чести (>1/10); чести (>1/100 до <1/10); нечести (>1/1 000 до <1/100); редки (>1/10 000 до <1/1 000); много редки (<1/10 000), с неизвестна честота (честотата не може да бъде оценена от наличните данни).

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Честотата може да варира в зависимост от показанието.

СОК	Честота	НЛР
Нарушения на кръвта и лимфната система	много редки	тромбоцитоза (вж. точка 4.4)
	неизвестна честота	антитяло-медирана еритробластопения (PRCA)
Нарушения на имунната система	редки	реакции на свръхчувствителност
	много редки	анафилактична реакция
Нарушения на нервната система	много чести	замаяност (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
		главоболие (пациенти с ракови заболявания)
	чести	инсулт
		замаяност (пациенти с ракови заболявания)
		главоболие (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
	нечести	мозъчен кръвоизлив
неизвестна честота	мозъчен инфаркт	
	хипертонична енцефалопатия	

		преходни исхемични атаки
Нарушения на очите	неизвестна честота	тромбоза на ретината
Сърдечни нарушения	неизвестна честота	миокарден инфаркт
		миокардна исхемия
Съдови нарушения	чести	тромбоза на дълбоките вени (пациенти с ракови заболявания)
		повишено кръвно налягане
	неизвестна честота	аневризми
		артериална тромбоза
		тромбоза на дълбоките вени (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
		хипертонична криза
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	чести	белодробна емболия (пациенти с ракови заболявания)
	нечести	конгестия на дихателните пътища
	неизвестна честота	белодробна емболия (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	чести	неспецифични кожни обриви
	много редки	ангиоедем
	Неизвестна честота	Пруритус
Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителната тъкан	много чести	болки в ставите (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
	чести	болки в ставите (пациенти с ракови заболявания)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	много чести	грипоподобни симптоми (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
		усещане за слабост (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
		уморяемост (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
	чести	грипоподобни симптоми (пациенти с ракови заболявания)
		чувство на слабост (пациенти с ракови заболявания)

		уморяемост (пациенти с ракови заболявания)
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	чести	тромбозиране в изкуствен бъбрек

Възрастни и педиатрични пациенти на хемодиализа, възрастни пациенти на перитонеална диализа и възрастни пациенти с бъбречна недостатъчност, които още не са подложени на диализа

Най-честата нежелана лекарствена реакция при лечение с епоетин алфа е доза-зависимо повишаване на кръвното налягане или влошаване на вече съществуваща хипертония. Това повишаване на кръвното налягане може да бъде лекувано с лекарствени продукти. Освен това се препоръчва проследяване на кръвното налягане, особено в началото на лечението. При отделни пациенти с нормално или ниско кръвно налягане са наблюдавани също и следните реакции: хипертонична криза със симптоми подобни на енцефалопатия (напр. главоболие и състояние на обърканост) и генерализирани тонично-клонични гърчове, изискващи незабавен преглед от лекар и интензивни медицински грижи. Особено внимание трябва да се обърне на внезапно пронизващо главоболие, наподобяващо мигрена, като възможен предупредителен сигнал.

Възможно е да възникнат шънтови тромбози, особено при пациенти с тенденция към хипотония или чиито артерио-венозни фистули показват усложнения (напр. стенози, аневризми и др.). Ранния преглед на шънта и профилактика на тромбозата чрез приложение на ацетилсалицилова киселина, например, се препоръчва при тези пациенти.

Възрастни онкологично болни пациенти със симптоматична анемия, на химиотерапия

Възможно е да възникне хипертония при пациенти, лекувани с епоетин алфа. Следователно нивото на хемоглобина и кръвното налягане трябва да бъдат внимателно проследявани.

Увеличаване на броя на тромбо-вакуларните събития (вж. точка 4.4 и 4.8 - Общи) се наблюдава при пациенти, получаващи продукти, съдържащи еритропоетин.

Хирургични пациенти

Независимо от лечението с еритропоетин, е възможна поява на тромботични и сърдечносъдови явления при хирургични пациенти със подлежащо сърдечносъдово заболяване, следващо повтаряща се флеботомия. Следователно обмяна на рутинен обем – кръв трябва да се извършва за такива пациенти.

При пациенти с изходен хемоглобин > 13 g/dl, не може да се изключи възможността, лечението с Retacrit да е свързано с повишен риск от постоперативни тромботични/съдови събития.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Терапевтичните възможности на еритропоетина са изключително големи. Предозиране с еритропоетин може да предизвика ефекти, които подсилват фармакологичния ефект на хормона. Флеботомия може да бъде извършена, ако се наблюдават изключително високи нива на хемоглобин. При необходимост, трябва да бъдат осигурени допълнителни поддържащи грижи.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други антианемични препарати, еритропоетин
АТС код: B03XA01

Retacrit е биоподобен лекарствен продукт. Подробна информация е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

Фармакодинамични ефекти

Еритропоетин е гликопротеин, фактор стимулиращ митозата и диференциращ хормон, който участва при формирането на еритроцитите от техните прекурсори – стволовите клетки в костния мозък.

Молекулната маса на еритропоетина е 32 000 – 40 000 Далтона. Протеиновата част на молекулата заема около 58% от общата молекулна маса и се състои от 165 аминокиселини. Четирите въглехидратни вериги са свързани към протеиновата част, чрез три N-гликозидни връзки и една O-гликозидна връзка. Еритропоетин зета е идентичен по своя аминокиселинен състав и въглехидратно съдържание с ендогенния човешки еритропоетин, който е изолиран от урината на анемични пациенти.

Биологичната ефикасност на еритропоетина е демонстрирана в множество модели върху животни *in vivo* (нормален и анемичен плъх, полицитемична мишка). След прилагането на еритропоетин, броят на еритроцитите, стойността на хемоглобина (Hb), броят на ретикулоцитите и количеството на инкорпорирания ⁵⁹Fe се увеличават.

Наблюдавано бе повишено инкорпориране на ³H-тимидин в еритроидни ядрени клетки от далак *in vitro* (клетъчна култура от далак на мишка), след инкубиране с еритропоетин. С помощта на клетъчни култури от човешки костно-мозъчни, може да се покаже, че еритропоетин стимулира специфично еритропоезата и не оказва влияние върху левкопоезата. Цитотоксична активност на еритропоетин върху клетки на костен мозък не е наблюдавана.

Подобно на други кръвотворни растежни фактори, еритропоетин показва *in vivo* стимулиращо действие върху човешки ендотелни клетки.

Възрастни пациенти с бъбречна недостатъчност, които все още не са подложени на диализа

В 2 проучвания с удължен интервал на дозиране на еритропоетин (3 пъти седмично, веднъж седмично, веднъж на всеки 2 седмици и веднъж на всеки 4 седмици) някои пациенти с по-дълги дозови интервали не са поддържали адекватни нива на хемоглобин и са достигнали нива на хемоглобин, дефинирани в протокола като критерий за отпадане (0% в групата с интервал на дозиране веднъж седмично, 3,7% в групата с дозиране веднъж на всеки 2 седмици и 3,3% в групата с дозиране веднъж на всеки 4 седмици).

Клинична ефикасност и безопасност

721 онкологични пациенти, получаващи не-платинова хемотерапия, бяха включени в три плацебо – контролирани изследвания, 389 пациенти с хематологични злокачествени заболявания (221 рецидивиращ миелом, 144 не-ходжкинови лимфоми (non-Hodgkin's) и 24 други хематологични злокачествени заболявания) и 332 с солидни тумори (172 с тумор на гърдата, 64 гинекологични, 23 белодробни, 22 простатни, 21 стомашно-чревни и 30 с друг вид тумори). 2 697 онкологични пациенти, получаващи не-платинова химиотерапия, 1 895 със солидни тумори (683 с тумор на гърдата, 260 белодробни, 174 гинекологични, 300 стомашно-чревни и 478 с друг вид тумори) и 802 с хематологични злокачествени заболявания, бяха включени в две големи, отворени проучвания.

При едно проспективно, рандомизирано двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване, включващо 375 анемични пациенти, с разновидни не-миелоидни злокачествени заболявания, получаващи не-платинова химиотерапия, се забеляза значително редуциране на свързаните с анемия усложнения (напр. изтощение, понижена енергичност и активност). Получените стойности са получени на базата на следните инструменти и скали: обща скала за Функционална оценка на противоракова терапия - анемия (Functional assessment of Cancer Therapy-Anaemia (FACT-An)), FACT-An скала за уморяемост, както и Онкологична линейна аналогова скала (Cancer Linear Analogue Scale (CLAS)). Други две, по-малки, рандомизирани, плацебо контролирани изпитвания, не показват значително подобрене в качеството на жизнените параметри по скала EORTC-QLQ-C30 или съответно CLAS скала.

Еритропоетин е растежен фактор, който преди всичко стимулира образуването на еритроцити. Еритропоетинови рецептори могат да бъдат експресирани на повърхността на различни видове ракови клетки.

Преживяемостта и прогресията на тумора са изпитвани при пет големи контролирани проучвания, обхващащи общо 2 833 пациенти, от които четири са двойно-слепи плацебо контролирани и едно – отворено проучване. В проучванията са включени или пациенти, лекувани с химиотерапия (две проучвания), или са използвани популации пациенти, при които не са показани стимулиращи еритропоетин средства: анемия при пациенти с ракови заболявания, които не са на лечение с химиотерапия и пациенти с карцином на главата и шията, подложени на лъчелечение. Таргетното ниво на хемоглобина при две от проучванията е $> 13 \text{ g/dl}$; при останалите три проучвания - $12\text{-}14 \text{ g/dl}$. При отвореното проучване не е установена разлика по отношение на общата преживяемост между пациентите, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин и контролите. При четирите плацебо контролирани проучвания коефициентът на риск за общата преживяемост е в диапазона между 1,25 и 2,47 в полза на контролите. Тези проучвания показват стабилна, необяснима, статистически значима свръхсмъртност при пациенти с анемия, свързана с различни често срещани ракови заболявания, които получават рекомбинантен човешки еритропоетин в сравнение с контролите. Резултатът за обща преживяемост при проучванията не може да бъде обяснен задоволително с разликите в честотата на тромбоза и свързаните усложнения между пациентите, получавали рекомбинантен човешки еритропоетин, и тези от контролната група.

Направен е и систематичен обзор, обхващащ над 9 000 пациенти с ракови заболявания от общо 57 клинични проучвания. В резултат на мета-анализа на данните за обща преживяемост точката на коефициент на риск е оценена на 1,08 в полза на контролите (95% ДИ: 0,99, 1,18; 42 проучвания и 8 167 пациенти). Наблюдаван е повишен относителен риск от тромбоемболични събития (RR 1,67, 95% ДИ: 1,35, 2,06, 35 проучвания и 6 769 пациенти) при пациенти, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин. Съществува повишен риск за тромбоемболични събития при пациенти с ракови заболявания, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин и не може да бъде изключен негативен ефект върху общата преживяемост. Не е ясно до каква степен тези резултати могат да се отнасят за прилагането на рекомбинантен човешки еритропоетин при пациенти с неоплазми, които са на лечение с химиотерапия, с цел постигане

на таргетно ниво на хемоглобина под 13 g/dl, тъй като обзорните данни включват малко на брой пациенти с такива характеристики.

Направени са също и анализи на данните на ниво пациент при повече от 13 900 раково болни пациенти (химио-, радио-, химио-радио- терапия или без лечение), участващи в 53 контролирани клинични проучвания, включващи различни епоетини. Мета-анализа на данните за обща преживяемост извежда приближено съотношение за опасност от 1.06 в полза на контролите (95% CI: 1.00, 1.12; 53 проучвания и 13 933 пациенти) а при пациенти с рак, получаващи химиотерапия общото отношение на опасност от преживяемост беше 1.04 (95% CI: 0.97, 1.11; 38 проучвания и 10 441 пациенти). Мета-анализите показват също така идентично чувствително увеличен относителен риск от тромбоемболични прояви при пациенти с рак, получаващи рекомбинантен човешки еритропоетин (вж. точка 4.4).

В рандомизирано двойно-сляпо плацебо контролирано проучване на 4 038 пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, които не са на диализа и имат диабет тип 2 и ниво на хемоглобина ≤ 11 g/dL, пациентите са получили или лечение с дарбепоедин алфа за достигане на таргетно ниво на хемоглобина 13 g/dL или плацебо (вж. точка 4.4). Проучването не е постигнало основната цел да демонстрира намаляване на риска от смъртност независимо от причината, сърдечносъдова заболяемост или краен стадий на бъбречно заболяване. Анализ на отделните компоненти на of the composite endpoints showed the following HR (95% CI): смърт 1,05 (0,92, 1,21), инсулт 1,92 (1,38, 2,68), конгестивна сърдечна недостатъчност (CHF) 0,89 (0,74, 1,08), миокарден инфаркт (MI) 0,96 (0,75, 1,23), хоспитализация поради миокардна исхемия 0,84 (0,55, 1,27), краен стадий на бъбречно заболяване 1,02 (0,87, 1,18).

Извършени са *post-hoc* анализи на клинични проучвания с ESAs при пациенти с ХБН (които са на диализа, не са на диализа, имат или нямат диабет). Наблюдавана е тенденция към повишен риск от обща смъртност, сърдечносъдови и мозъчносъдови събития, свързани с по-високи кумулативни дози ESA, независимо от наличието или отсъствието на диабет или диализа (вж. точки 4.2 и 4.4).

5.2 Фармакокинетични свойства

Интравенозен път на приложение

Измерването на еритропоетин след многократно интравенозно приложение показва, че полуживотът на протеина в здрави доброволци е приблизително 4 часа и донякъде по-продължителен полуживот при пациенти с бъбречна недостатъчност – около 5 часа. При деца е докладван полуживот от приблизително 6 часа .

Подкожен път на приложение

Нивата на серумен еритропоетин, инжектиран подкожно, са значително по-ниски от нивата, получени при интравенозно инжектиране. Нивата се повишават бавно и достигат пик между 12 и 18 часа, след прилагането. Стойността на пика е винаги под тази на пика, получен при интравенозно инжектиране (приблизително 1/20 от стойността).

Не се наблюдава акумулиране: нивата остават постоянни, независимо дали са определени 24 часа след първата инжекция или 24 часа след последната инжекция.

Полуживотът на еритропоетин след подкожно инжектиране е трудно да се определи и е оценен около 24 часа. Бионаличността на подкожно инжектирания еритропоетин е много по-ниска от тази при интравенозно инжектирания лекарствен продукт и е приблизително 20%.

5.3 Предклинични данни за безопасност

По време на някои предклинични токсикологични проучвания при кучета и плъхове, но не при маймуни, лечението с еритропоетин бе свързано с субклинична фиброза на костния мозък (фиброзата на костния мозък е познато усложнение на хроничната бъбречна недостатъчност при хората и може да се свърже с вторична хиперфункция на паратироидната жлеза или неизвестни фактори). Тези инциденти с костно-мозъчна фиброза не се увеличават при изследване на хемодиализни пациенти, които са лекувани с еритропоетин в продължение на 3 години, в сравнение с подобрена контролна група пациенти на диализа, които не са били лекувани с еритропоетин.

Проучвания при животни показват, че когато еритропоетин се прилага в 20 пъти по-висока доза от препоръчителната седмична доза за човек, това води до намаляване на ембрионалното тегло, забавена осификация и повишена смъртност при зародишите. Тези изменения се обясняват като вторични от намаленото телесно тегло на майчиния организъм.

При тестове за мутагенност в бактериални и еукариотни (от бозайник) клетъчни култури и *in vivo* микроядрен тест с мишки, еритропоетин не показва никакви изменения. Продължителни изследвания за канцерогенност не са провеждани. Съобщенията в литературата за това дали еритропоетин играе важна ключова роля като фактор при пролиферацията на тумори са противоречиви. Тези доклади са на базата на *in vitro* находки, получени за човешки туморни проби, но са с неопределена важност за клиничната ситуация.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Динатриев фосфат дихидрат
Натриев дихидроген фосфат дихидрат
Натриев хлорид
Калциев хлорид дихидрат
Полисорбат 20
Глицин
Левцин
Изолевцин
Треонин
Глутаминова киселина
Фенилаланин
Вода за инжекции
Натриев хидроксид (за коригиране на рН)
Хлороводородна киселина (за коригиране на рН)

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

30 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се

предпази от светлина.

За целите на амбулаторната употреба пациентът може да извади продукта от хладилника и да го съхранява на стайна температура (не по-висока от 25°C) еднократно за период от най-много 3 дни.

6.5 Данни за опаковката

0,75 ml разтвор в предварително напълнена спринцовка от стъкло тип I, с фиксирана инжекционна игла от стомана и бутало с PTFE покритие, със или без предпазител за иглата.

Всяка опаковка съдържа 1 или 4 или 6 предварително напълнени спринцовки
Групова опаковка, която съдържа 4 (4 опаковки по 1) предварително напълнени спринцовки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Инструкции за работа със Retacrit:

1. След изваждането на една от спринцовките от блистер-опаковката, проверете дали лекарственият разтвор е бистър, прозрачен и практически без никакви видими частички.
2. Предпазителят се отстранява от инжекционната игла и въздухът се изгонва от спринцовката и иглата като спринцовката трябва да се държи във вертикално положение и буталото внимателно да се натиска нагоре.
3. Спринцовката вече може да бъде използвана.

Retacrit не трябва да се използва ако:

- запечатването на блистера е счупено или опаковка е повредена по какъвто и да е начин
- течността е оцветена или ако можете да видите плуващи частички в нея
- някаква течност е изтекла от предварително напълнената спринцовка или видимо се наблюдава конденз в запечатания блистер
- опаковката е била замразена по случайност

Този лекарствен продукт е предназначен единствено за еднократна употреба.

Да не се разклаща.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Hospira UK Limited
Horizon
Honey Lane
Hurley
Maidenhead
SL6 6RJ
Великобритания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/431/018 предварително напълнена спринцовка
EU/1/07/431/022 предварително напълнена спринцовка
EU/1/07/431/023 предварително напълнена спринцовка
EU/1/07/431/043 предварително напълнена спринцовка с предпазител за иглата
EU/1/07/431/047 предварително напълнена спринцовка с предпазител за иглата
EU/1/07/431/048 предварително напълнена спринцовка с предпазител за иглата
EU/1/07/431/052 предварително напълнена спринцовка (групова опаковка)

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

Дата на първо разрешаване: 18 декември 2007 г.
Дата на последно подновяване: 15 ноември 2012 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Retacrit 40 000 IU/1,0 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 предварително напълнена спринцовка с 1,0 ml инжекционен разтвор съдържа 40 000 международни единици (IU) епоетин зета* (epoetin zeta*) (рекомбинантен човешки еритропоетин). Разтворът съдържа 40 000 IU епоетин зета на ml.

* Произведен чрез рекомбинантна ДНК технология в клетъчна линия от яйчник на китайски хамстер (СНО).

Помощно вещество с известно действие:

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 0,50 мг фенилаланин.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка.
Бистър, безцветен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

- Лечение на симптоматична анемия, свързана с хронична бъбречна недостатъчност (ХБН) при възрастни и педиатрични пациенти:
 - Лечение на анемия, свързана с хронична бъбречна недостатъчност при педиатрични и възрастни пациенти на хемодиализа и възрастни пациенти на перитонеална диализа (вж. точка 4.4).
 - Лечение на тежка анемия от бъбречен произход, придружавана от клинични симптоми при възрастни пациенти с бъбречна недостатъчност, които още не са подложени на диализа (вж. точка 4.4).
- Лечение на анемия и редуциране на необходимостта от трансфузия при възрастни пациенти, подложени на химиотерапия за солидни тумори, злокачествен лимфом или мултиплен миелом и с риск от трансфузия, преценени въз основа на общия статус на пациента (напр. сърдечно-съдов статус, анемия, датираща преди началото на хемотерапията).
- Retacrit може да се използва за увеличаване на добива автоложна кръв от пациентите, включени в програма за предоперативно кръводаряване. Употребата му при това показание трябва да бъде съобразена със съобщенията за повишен риск от тромбоемболични явления. Лечението трябва да се прилага само при пациенти с умерена анемия (без железен дефицит), при условие, че планираната голяма хирургическа интервенция изисква трансфузия на голям обем кръв (4 или повече единици кръв за жени и/или 5 или повече единици за мъже), а кръво-консервиращи процедури не са възможни или са недостатъчни.
- Retacrit може да се използва за намаляване на експозицията при преливане на алогенна кръв на възрастни пациенти без железен дефицит, преди голяма елективна ортопедична операция, при които има голям риск от хемотрансфузионни усложнения. Употребата трябва да бъде ограничена предимно при пациенти с умерена анемия (Hb 10-13 g/dl), които не са

били поставени на предходно даряване по автоложна програма, и очаквана умерена кръвозагуба (900 до 1800 ml).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Retacrit трябва да се започне под наблюдението на лекари с опит в лечението на пациенти с по-горните показания.

Дозировка

Лечение на симптоматична анемия при възрастни и педиатрични пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Retacrit трябва да се прилага подкожно или интравенозно.

Целевата концентрация на хемоглобина е между 10 и 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l) с изключение на педиатрични пациенти, при които концентрацията трябва да бъде между 9,5 и 11 g/dl (5,9-6,8 mmol/l). Не трябва да се превишава горната граница на таргетната хемоглобинова концентрация.

Симптомите и последствията на анемията могат да варират в зависимост от възрастта, пола и цялостното влияние на заболяването върху продължителността и качеството на живот; необходима е лекарска оценка на клиничния ход и състоянието на всеки отделен пациент. Retacrit трябва да се прилага подкожно или интравенозно с цел повишаване на хемоглобина до не повече от 12 g/dl (7,5 mmol/l). Поради интраиндивидуална вариабилност е възможно понякога да се наблюдават отделни стойности на хемоглобина за даден пациент над или под желаното ниво. Вариабилността на хемоглобина трябва да се овладява чрез контролиране на дозата, като таргетния диапазон за стойностите на хемоглобина е 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Трябва да се избягва поддържане на нива на хемоглобина над 12 g/dl; указания за съответно адаптиране на дозата, когато нивата на хемоглобина надхвърлят 12 g/dl (7,5 mmol/l), са дадени по-долу. Трябва да се избягва повишение на хемоглобина с над 2 g/dl (1,25 mmol/l) за период от четири седмици. Ако това се случи, трябва да се извърши съответно адаптиране на дозата според указанията.

Пациентите трябва да се наблюдават внимателно, за да е сигурно, че се използва най-ниската одобрена ефективна доза на Retacrit за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията, като същевременно се поддържа концентрация на хемоглобина по-ниска или равна на 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Необходимо е внимание при повишаване на дозата на Retacrit при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност. При пациенти, при които хемоглобинът се повлиява слабо от Retacrit, трябва да се помисли за алтернативни обяснения на слабия отговор (вж. точки 4.4 и 5.1).

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност и клинично установен исхемична болест на сърцето или конгестивна сърдечна недостатъчност, поддържаната хемоглобинова концентрация не трябва да превишава горната граница на целевата хемоглобинова концентрация.

Възрастни пациенти на хемодиализа

Retacrit трябва да се прилага подкожно или интравенозно.

Лечението се разделя на два етапа:

1. Коригираща фаза: 50 IU/kg 3 пъти седмично. Когато е необходимо коригиране на дозата, това трябва да се извърши постепенно за поне четири седмици. Всеки път увеличаването или намаляването на дозата трябва да бъде с 25 IU/kg 3 пъти седмично.
2. Поддържаща фаза: Адаптирането на дозата, с цел да се поддържат стойности на хемоглобина (Hb) на желаното ниво от 10 до 12 g/dl (6,2 - 7,5 mmol/l). Общата препоръчителна седмична доза, е между 75 и 300 IU/kg.

От получените клинични данни може да се заключи, че при пациенти с много ниско първоначално ниво на хемоглобин (< 6 g/dl or < 3,75 mmol/l), може да са необходими по-високи поддържащи дози, отколкото при пациенти, при които първоначално анемията е била не толкова тежка (Hb > 8 g/dl или > 5 mmol/l).

Педиатрични пациенти на хемодиализа

Лечението се разделя на два етапа:

1. Коригираща фаза: 50 IU/kg, 3 пъти седмично, интравенозен път на приложение. Когато е необходима корекция на дозата, това трябва да се извърши постепенно, с увеличаване на дозата с 25 IU/kg, 3 пъти седмично, на интервали от поне 4 седмици, докато се постигне желаният резултат.
2. Поддържаща фаза: Адаптиране на дозата, с цел да се поддържат стойности на хемоглобина (Hb) в кръвта, на желаното ниво от 9,5 до 11 g/dl (5,9-6,8 mmol/l).

Обикновено деца и юноши с тегло под 30 kg се нуждаят от по-висока поддържаща доза, отколкото възрастни и деца с тегло над 30 kg.. Следните поддържащи дози са наблюдавани при клинични изпитвания след 6 месечно лечение:

	Доза (IU/kg, прилагана 3 пъти седмично)	
Тегло (kg)	Медиана	Обикновена поддържаща доза
< 10	100	75-150
10-30	75	60-150
> 30	33	30-100

От наличните клинични данни може да се заключи, че пациенти с много ниско първоначално ниво на хемоглобин (< 6,8 g/dl or < 4,25 mmol/l), може да се нуждаят от по-високи поддържащи дози, отколкото пациенти с по-висока първоначална стойност на хемоглобина (> 6,8 g/dl или > 4,25 mmol/l).

Възрастни пациенти на перитониална диализа

Retacrit трябва да се прилага подкожно или интравенозно.

Лечението се разделя на два етапа:

1. Коригираща фаза: Начална доза от 50 IU/kg 2 пъти седмично.
2. Поддържаща фаза: Адаптиране на дозата, с цел да се поддържат стойности на хемоглобина (Hb) в кръвта, на желаното ниво от 10 до 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l); поддържаща доза между 25 и 50 IU/kg, 2 пъти седмично, в две еднакви инжекции.

Възрастни пациенти с бъбречна недостатъчност, които още не са подложени на диализа

Retacrit трябва да се прилага подкожно или интравенозно.

Лечението се разделя на два етапа:

1. Коригираща фаза: Начална доза от 50 IU/kg 3 пъти седмично, последван от увеличаване на дозата с 25 IU/kg (3 пъти седмично), докато се постигне желаният резултат (увеличаването на дозата трябва да се извърши за поне 4 седмици).
2. Поддържаща фаза: По време на поддържащата фаза, Retacrit може да се прилага 3 пъти седмично, както и, в случай на подкожно приложение, веднъж седмично или веднъж на всеки 2 седмици. Необходимо е подходящо адаптиране на дозата и дозовите интервали, с цел да се поддържат стойности на хемоглобина (Hb) в кръвта на желаното ниво от 10 и 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l). Удължените дозови интервали може да изискват повишаване на дозата.

Максималната доза не трябва да превишава 150 IU/kg 3 пъти седмично, 240 IU/kg (до максимум 20 000 IU) веднъж седмично или 480 IU/kg (до максимум 40 000 IU) веднъж на всеки две седмици.

Лечение на пациенти с анемия, индуцирана от химиотерапия

Retacrit трябва да се прилага подкожно при пациенти с анемия (т.е. концентрация на хемоглобин ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)). Симптомите и последствията на анемията могат да варират в зависимост от възрастта, пола и цялостното влияние на заболяването върху продължителността и качеството на живот; необходима е лекарска оценка на клиничния ход и състоянието на всеки отделен пациент.

Поради интраиндивидуална вариабилност е възможно понякога да се наблюдават отделни стойности на хемоглобина за даден пациент над и под желаното ниво. Вариабилността на хемоглобина трябва да се овладява чрез контролиране на дозата, като таргетния диапазон за стойностите на хемоглобина е 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l). Трябва да се избягва поддържане на нива на хемоглобина над 12 g/dl (7,5 mmol/l); указания за съответно адаптиране на дозата, когато нивата на хемоглобина надхвърлят 12 g/dl (7,5 mmol/l), са дадени по-долу.

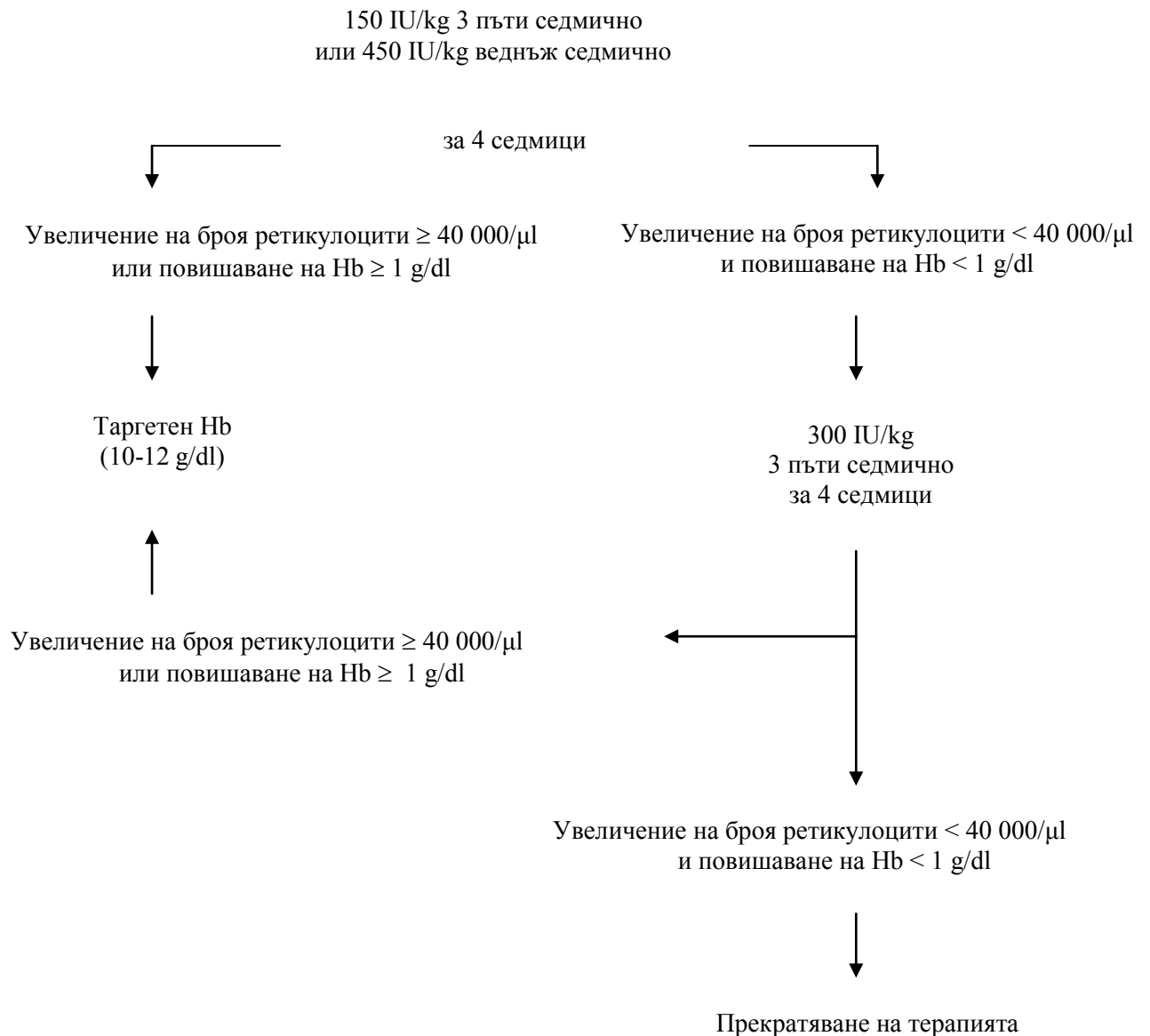
Пациентите трябва да се наблюдават внимателно, за да е сигурно, че се използва най-ниската одобрена доза на Retacrit за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията.

Retacrit лечението трябва да продължи до месец след края на химиотерапията.

Първоначалната доза е 150 IU/kg, прилагана подкожно, 3 пъти седмично. Като алтернативен вариант, Retacrit може да бъде инжектирано с първоначална доза 450 IU/kg, подкожно, веднъж седмично.

Ако хемоглобинът се увеличи с най-малко 1 g/dl (0,62 mmol/l) или броят ретикулоцитите е повишен $\geq 40\,000$ клетки/ μ l над основната стойност след 4 седмици от започване на лечението, дозата трябва да се задържи на 150 IU/kg, 3 пъти седмично или 450 IU/kg, веднъж седмично. Ако стойността на хемоглобина се увеличи с < 1 g/dl ($< 0,62$ mmol/l) и броят на ретикулоцитите нарасне с $< 40\,000$ клетки/ μ l над основната стойност, дозата трябва да се увеличи на 300 IU/kg, 3 пъти седмично. Ако след 4 допълнителни седмици на лечение при доза 300 IU/kg, 3 пъти седмично, хемоглобинът се увеличи с ≥ 1 g/dl (0,62 mmol/l) или броят на ретикулоцитите е нараснал до $\geq 40\,000$ клетки/ μ l, дозата трябва да се задържи на 300 IU/kg, 3 пъти седмично. Обаче, ако все пак хемоглобинът нарасне с < 1 g/dl ($< 0,62$ mmol/l) и броят на ретикулоцитите нарасне до $< 40\,000$ клетки/ μ l, над основната стойност, отговорът към лекарството е незадоволителен и лечението трябва да се прекрати.

Препоръчаната схема на прилагане е представена на следната диаграма:



Когато целта на лечението за отделен пациент е постигната, дозата следва да се намали с 25 до 50% с цел подържане на хемоглобина на това ниво. Следва да се обмисли подходящо титриране на дозата.

Адаптиране на дозата

При степен на нарастване на хемоглобина за едномесечно лечение $> 2 \text{ g/dl}$ ($> 1,25 \text{ mmol/l}$), дозата на Retacrit трябва да се намали с около 25-50%. Ако нивото на хемоглобин превишава 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), прекратете лечението, докато то се понижи до 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$) или по-ниско и след това подновете лечението със Retacrit с доза 25% по-ниска от предходната доза.

Лечение на хирургични пациенти включени в програма за автоложно кръвопреливане

Retacrit трябва да се прилага интравенозно.

По време на кръводаряване Retacrit трябва да се инжектира след завършване на процедурата по

кръводаряване.

Пациенти с лека степен на анемия (хематокрит: 33-39%), нуждаещи се от предварително депониране на ≥ 4 единици кръв, трябва да бъдат лекувани със Retacrit в доза 600 IU/kg (kg телесна маса), 2 пъти седмично, в продължение на 3 седмици преди операцията.

Всички пациенти, лекувани със Retacrit, трябва да получават адекватна добавка желязо (напр. дневна доза от 200 mg елементарно желязо, приемана перорално), докато трае курса на лечение. Добавянето на желязо трябва да започне колкото е възможно по-рано, дори и няколко седмици преди да започне предварителното депониране на автоложна кръв (автоложна хемотрансфузия), с цел да се постигне голям запас от желязо преди да започне лечението със Retacrit.

Лечение на възрастни пациенти, планирани за голяма елективна ортопедична операция:

Retacrit трябва да се прилага подкожно.

Доза от 600 IU/kg телесно тегло трябва да се прилага веднъж седмично за три седмици (дни 21-ви, 14-ти и 7-ми) преди операцията и в деня на операцията (ден 0). Когато се налага периода преди операцията да се съкрати на по-малко от три седмици, трябва да се приложи доза от 300 IU/kg телесно тегло дневно в 10 последователни дни преди операцията, в деня на операцията и 4 дни непосредствено след нея. Ако при провеждане на хематологични изследвания в предоперативния период хемоглобинът достигне ниво от 15 g/dl или повече, приложението на Retacrit трябва да се прекрати и да не се прилагат следващи дози .

Железеният дефицит трябва да бъде лекуван преди започване на лечението с Retacrit. В допълнение, по време на курса на лечение с Retacrit, всички пациенти трябва да получават допълнително адекватно количество желязо (напр. 200 mg елементарно желязо перорално дневно). Ако е възможно, приемът на желязо трябва да започне преди началото на лечението с Retacrit, за да се постигне задоволителен железен запас.

Начин на приложение

Интравенозно инжектиране

Дозата трябва да се въвежда за не по-малко от 1-5 минути, в зависимост от общата доза. При пациенти на хемодиализа болус инжекция може да се въведе по време на диализната процедура, чрез подходящ венозен вход на диализната линия. Като алтернативен вариант, инжекцията може да се приложи в края на диализата посредством фистулната игла, последвано от 10 ml разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%), за да се промие тръбичката и да се осигури пълното въвеждане на лекарство в кръвообращението.

По-бавно инжектиране е за предпочитане при пациенти, при които се наблюдават нежелани реакции със грипopodobни симптоми.

Retacrit не трябва да се въвежда чрез интравенозна инфузия или да се смесва с други лекарствени продукти (вж. точка 6.2).

Подкожно инжектиране

Максималният обем от 1 ml за едно място на инжектиране, обикновено не трябва да се превишава. В случай на по-големи обеми, трябва да се избера повече от едно място на инжектиране.

Инжекциите се поставят в крайниците или в предната коремна стена.

За указания относно работата с лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.б.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Пациенти, с придобита (чиста) аплазия на еритроцитите (ПАЕ/PRCA) в следствие на лечение с някакъв еритропоетин, не трябва да приемат Retacrit или какъвто и да е друг еритропоетин (вж. точка 4.4).
- Неконтролирана хипотония
- При показание „увеличаване добива от автоложна кръв“: миокарден инфаркт или инсулт, получени в месеца преди лечението, нестабилна ангина пекторис, повишен риск от дълбока венозна тромбоза, като анамнеза за предишно венозно тромбоемболично заболяване.
- При показание за голяма елективна ортопедична операция: тежка коронарна, периферна артериална, каротидна или церебрална васкуларна болест, включително пациенти със скорошен миокарден инфаркт или церебрален васкуларен инцидент.
- Пациенти, които по каквато и да е причина не могат да получат адекватна антитромботична профилактика.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Обща информация

Както при всички пациенти получаващи еритропоетин, кръвното налягане може да се повиши по време на лечението със Retacrit. Кръвното налягане трябва да се следи отблизо и да се контролира адекватно при всички пациенти, които преди това не са лекувани с епоетин, както и при пациенти с предишно епоетиново лечение преди, в началото и по време на лечението със Retacrit. Може да се наложи да се добави лечение или да се увеличат лекарствата за високо кръвно. Ако кръвното налягане не може да се контролира, лечението със Retacrit трябва да се преустанови.

Retacrit трябва да се прилага с повишено внимание при наличие на епилепсия и хронична чернодробна недостатъчност.

При лечение с еритропоетин е възможно да се наблюдава умерено дозозависимо повишаване (в нормални граници) на броя на тромбоцитите. Това отзвучава в хода на продължителното лечение. Препоръчва се, броят на тромбоцитите да се следи редовно през първите 8 седмици от лечението.

Всички останали случаи на анемия (дефицит на желязо, хемолита, загуба на кръв, дефицит на витамин В₁₂ или фолиева киселина) трябва да бъдат взети под внимание и лекувани преди началото и по време на лечението със Retacrit. В повечето случаи количеството на серумния феритин (*желязо-съдържащ ензим*), се понижава едновременно с повишаването на хематокрита. С цел да се осигури оптимален отговор на действието на еритропоетин е необходимо да се осигури адекватен запас от желязо:

- Препоръчва се перорално приемане на добавки желязо, напр. 200-300 mg дневно (100-200 mg дневно за педиатрични пациенти), за пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, при които серумното ниво на феритин е под 100 ng/ml
- Перорален железен заместител 200-300 mg на ден се препоръчва за всички онкологични пациенти, при които насищането с трансферитин е под 20%

Всички тези допълнителни фактори на анемия също трябва внимателно да бъдат обмислени, когато се решава дали да се увеличи дозата от еритропоетин при онкологични пациенти.

Парадоксалното намаляване на хемоглобина и развиването на тежка анемия, свързана с ниски нива на ретикулоцитите, изискват прекъсване на лечението с епоетин и извършване на изследване за анти-еритропоетинови антитела. Докладвани са случаи на пациенти с хепатит С, лекувани с интерферон и рибавирин, при които едновременно са използвани епоетини. Епоетините не са утвърдени при лечението на анемия, свързана с хепатит С.

За да се подобри възможността за проследяване на средствата, стимулиращи еритропоезата (ESA), името на предписаното средство трябва да бъде ясно записано в досието на пациента.

Трябва винаги да се прилагат добрите практики за кръвни манипулации преди, по време на и малко след операцията.

Пациенти, планирани за големи елективни ортопедични оперативни интервенции

При пациенти, планирани за големи елективни ортопедични оперативни интервенции, причината за анемията трябва се установи и лекува по възможност преди началото на лечението с Retacrit.

Тромботичните събития могат да представляват риск за тази популация и тази възможност трябва да се прецени внимателно срещу очакваната полза от лечението.

Пациентите трябва да получат адекватна антитромботична профилактика, тъй като могат да се появят тромботични и съдови събития при хирургични пациенти, особено при тези с подлежащо сърдечно-съдово заболяване. В допълнение, трябва да се вземат специални предпазни мерки при пациенти с предразположение за развитие на тромбоза на дълбоките вени (DVT). Освен това, при пациенти с изходен хемоглобин > 13 g/dl, не може да се изключи възможността лечението с Retacrit да е свързано с повишен риск от постоперативни тромботични/съдови събития. По тази причина той не трябва да се използва при пациенти с изходен хемоглобин > 13 g/dl.

Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Концентрация на хемоглобина

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, поддържаната концентрация на хемоглобина не трябва да надвишава горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, препоръчана в точка 4.2. При клинични проучвания е наблюдаван повишен риск от смърт, сериозни сърдечно-съдови събития или мозъчносъдови събития, включително инсулт, при прилагане на ESA за постигане на ниво на хемоглобина над 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Контролирани клинични проучвания не са показали значима полза от прилагането на епоетини, когато концентрацията на хемоглобина е повишена над нивата, необходими за постигане на контрол върху симптомите на анемията и с цел избягване на трансфузия на кръв.

Нивото на хемоглобин трябва да се измерва редовно, докато се постигнат стабилни стойности и периодично след това да се следи. Стойността на повишаване на хемоглобина трябва да бъде приблизително 1 g/dl (0,62 mmol/l) на месец и не трябва да превишава 2 g/dl (1,25 mmol/l) на месец, за да се минимизира рискът от развитие или влошаване на хипертония

Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, лекувани със Retacrit, приложен подкожно, трябва да бъдат наблюдавани редовно за загуба на ефикасност, определена като липсващ или намален отговор на лечението със Retacrit при пациенти, които преди са се повлиявали от такава терапия.

Възможно е някои пациенти, с по-удължени интервали на дозиране (по-рядко от веднъж седмично) на епоетин, да не могат да поддържат адекватни нива на хемоглобин (виж точка 5.1)

и може да се нуждаят от увеличаване на дозата на епоетин. Нивата на хемоглобина трябва да се проследяват редовно.

Необходимо е внимание при повишаване на дозата на Retacrit при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, тъй като е възможно високи кумулативни дози епоетин да са свързани с повишен риск от смъртност, сериозни сърдечносъдови и мозъчносъдови събития. При пациенти със слабо повлияване на хемоглобина от епоетини, трябва да се помисли за алтернативни обяснения на слабия отговор (вж. точки 4.2 и 5.1).

Ако лечението с еритропоетин не предизвика желаната ответна реакция, това предполага бързо да се потърсят причините за това. Като такива могат да се разгледат: дефицит на желязо, фолиева киселина или витамин В₁₂, интоксикация с алуминий, инфекции по време на лечението, възпалителни или травматични епизоди, загуба на кръв, хемолиза, както и фиброза на костния мозък от всякакъв е вид.

Много рядко са докладвани случаи на ПАЕ, медирана от антитела при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, при които еритропоетин е въведен чрез подкожно инжектиране. При пациенти, при които се развива внезапна липса на ефикасност, характеризирани с понижаване на хемоглобина (1-2 g/dl на месец) и повишена нужда от кръвопреливане, броят на ретикулоцитите трябва да бъде определен и типичните причини за липсата на ответна реакция (напр. дефицит на желязо, фолиева киселина или витамин В₁₂, алуминиева интоксикация, инфекция или възпаление, загуба на кръв и/или хемолиза) да бъдат изследвани. Ако никой от посочените случаи не се установи, трябва да бъде обмислено изследване на костният мозък за диагноза ПАЕ.

Ако диагнозата е развитие на ПАЕ, лечението със Retacrit трябва незабавно да бъде прекратено и да се направят тестове за еритропоетинови антитела. Пациентите не трябва да сменят лекарствения продукт с друг, тъй като антиеритропоетиновите антитела кръстосано реагират с други еритропоетини. Други случаи на ПАЕ трябва да се отхвърлят и да се приложи подходящо лечение.

Препоръчва се редовно следене на броя на ретикулоцитите, за да се открие и предотврати възможна поява на неефикасност на лекарството при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност.

Хиперкалемия (високо ниво на К⁺ в кръвната плазма) бе наблюдавана при единични случаи. При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, лечение на анемия може да доведе до увеличаване на апетита и приемането на повече калий и протеини. Предписанието за диализа може да бъде адаптирано периодично, за да се поддържа нивото на урея, креатинин и калий в желаните граници. При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност серумните електролити трябва да бъдат наблюдавани. Ако се установят високи (или покачващи се) нива на серумния калий, трябва да се обмисли евентуално спиране на лечението с еритропоетин, докато се овладее хиперкалемията.

Често изискване по време на курса на лечение с еритропоетин е увеличаването на дозата на хепарин по време на хемодиализа, като резултат от повишаване на хематокрита. Възможно е запушване на диализната система, ако хепаринизацията не е оптимална.

На база на получената информация до днешна дата, лечението на анемия с еритропоетин при възрастни пациенти с бъбречна недостатъчност, които не са още на диализа, не води до ускоряване на прогресия на бъбречната недостатъчност.

Възрастни онкологични пациенти със симптоматична анемия, провеждащи химиотерапия

При пациенти с рак, подложени на хемотерапия, трябва да се вземе по внимание 2-3 седмично забавяне между инжектирането на еритропоетин и появата на индуцирани от еритропоетина еритроцити, когато се преценява дали Retacrit терапията е подходяща (пациент с риск от належащо кръвопреливане).

Нивата на хемоглобин трябва да бъдат отчитани непрекъснато, докато се постигне стабилна стойност и да се измерват периодично след това. Ако стойността на увеличение на хемоглобина превиши 2 g/dl (1,25 mmol/l) на месец или хемоглобиновото ниво надвиши 12 g/dl (7,5 mmol/l), коригирането на дозата отбелязано в т. 4.2 трябва да се извърши без изменения, за да се минимизира риска от тромботични събития (вж. точка 4.2).

Тъй като се наблюдава повишаване на честотата на тромботични съдови инциденти (ТСИ) при пациенти с рак, получаващи еритропоетини, (вж. точка 4.8), този риск внимателно трябва да се обмисли и претегли спрямо възможните положителни резултати от лечението (със Retacrit), особено при онкологични пациенти, при които рискът от тромботични съдови инциденти е особено висок, като пациенти с високо наднормено тегло и пациенти с предишна анамнеза за ТСИ (напр. дълбоко венозна тромбоза или пулмонален емболизъм).

Възрастни хирургични пациенти в програма за автоложно кръвопреливане

Всички специални предупреждения и предпазни мерки, свързани с програмата за автоложна трансфузия, особено рутинната смяна на обема на лекарствения продукт, трябва стриктно да се съблюдават.

Потенциално развитие на туморни образувания

Епоетините са растежни фактори, които основно стимулират образуването на еритроцити. Рецептори за еритропоетин могат да бъдат експресирани на повърхността на различни видове ракови клетки. Както при всички растежни фактори, трябва да се вземе под внимание възможността епоетините да стимулират развитието на някакъв тип злокачествени образувания. При няколко контролирани проучвания лечението с епоетини не показва подобрене в общата преживяемост или намаляване на риска от прогресия на тумора при пациенти с анемия, свързана с рак.

Няколко контролирани клинични изпитвания, при които епоетини са прилагани на пациенти с различни често срещани тумори, включително сквамозен карцином на главата и шията, рак на белия дроб и рак на гърдата, показват необяснимо висока смъртност.

При контролирани клинични проучвания прилагането на епоетин алфа и други стимулиращи еритропоезата средства (ESAs) са довели до:

- съкратено време за прогресия на тумора при пациенти с авансирал карцином на главата и шията, подложени на лъчелечение, при прилагане с цел постигане на таргетно ниво на хемоглобин по-високо от 14 g/dl (8,7 mmol/l),
- скъсяване на общата преживяемост и повишаване на смъртността поради прогресия на заболяването към четвъртия месец при пациенти с метастатичен карцином на гърдата, подложени на химиотерапия, при прилагане с цел постигане на таргетно ниво на хемоглобин 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l),
- повишаване на риска от смърт, при прилагане с цел постигане на таргетно ниво на хемоглобин 12 g/dl (7,5 mmol/l), при пациенти с активна неоплазма, които не са подложени нито на химио-, нито на лъчетерапия. ESAs не са показани за употреба при тази популация пациенти.

Предвид изложеното по-горе в някои клинични случаи кръвопреливането трябва да бъде предпочитан метод на лечение за корекция на анемия при пациенти с раково заболяване.

Решението за прилагане на рекомбинантни еритропоетини следва да се основава на оценка на съотношението полза-риск с участието на отделния пациент и като се вземе под внимание специфичният клиничен контекст. Факторите, които трябва да бъдат разгледани, включват вида на тумора и неговия стадий, степента на анемия, вероятната продължителност на живот, околната среда, в която се лекува пациентът и предпочитанията му (вж. точка 5.1)

Този лекарствен продукт съдържа фенилаланин, който може да е вреден за пациенти с фенилкетонурия.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Няма доказателства, че лечението с еритропоетин изменя метаболизма на други лекарствени продукти.

Обаче, тъй като циклоспорин се свързва с червените кръвни клетки, то има голяма потенциална вероятност от взаимодействие с други лекарствени продукти. Ако еритропоетин се прилага едновременно с циклоспорин, нивото на циклоспорин в кръвта трябва да се изследва и да се коригира дозата циклоспорин, с повишаване на хематокрита.

Няма данни, показващи взаимодействие между епоетин алфа и G-CSF или GM-CSF по отношение на хематологичната диференциация или пролиферация на проби от туморна биопсия *in vitro*.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

До момента няма адекватни и добре контролирани проучвания при бременни жени. Изследвания с животни показват репродуктивна токсичност. (вж. точка 5.3). Не е известно дали екзогенен епоетин зета се екскретира в кърмата при хора. Следователно, еритропоетин трябва да бъде използван по време на кърмене и бременност само ако потенциалната полза от лечението надвишава потенциалния риск за зародиша.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Retacrit няма или има незначително влияние върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Данните от клинични проучвания със Retacrit съблюдават профила за безопасност на други разрешени за употреба еритропоетини. Базирано на резултатите от клиничните изпитвания с други разрешени за употреба еритропоетини, при приблизително 8% от пациентите лекувани с еритропоетин се очаква да получат нежелани реакции. Нежелателни лекарствени реакции по време на лечението с еритропоетин са наблюдавани предимно при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност или злокачествени тумори. Тези нежелани реакции най-често са доза-зависимо повишено кръвно налягане и главоболие. Може да възникне хипертонична криза със симптоми, подобни на енцефалопатия. Особено внимание трябва да се обърне на появата на внезапно пронизващо наподобяващо мигрена главоболие като възможен предупредителен сигнал.

Наблюдавана е конгестия на дихателните пътища, която включва събития на конгестия на

горните дихателни пътища, назална конгестия и назофарингит, при проучвания с удължен интервал на дозиране, при възрастни пациенти с бъбречна недостатъчност, които все още не са подложени на диализа.

Има съобщения за тромботични/съдови събития, като миокардна исхемия, миокарден инфаркт, мозъчно-съдови инциденти (мозъчен кръвоизлив и мозъчен инфаркт), преходни исхемични атаки, тромбоза на дълбоките вени, артериална тромбоза, белодробна емболия, аневризми, тромбоза на ретината, както и тромбозиране в изкуствен бъбрек при пациенти, получаващи продукта, съдържащи еритропоетин.

Антитяло-медирана еритробластопения (PRCA) се съобщава след месеци до години лечение с епоетин алфа. При повечето от тези пациенти са наблюдавани антитела срещу еритропоетините (вж. точка 4.3 и 4.4).

Таблично представяне на нежеланите реакции

В тази част нежеланите лекарствени реакции са дефинирани както следва: много чести (>1/10); чести (>1/100 до <1/10); нечести (>1/1 000 до <1/100); редки (>1/10000 до <1/1 000); много редки (<1/10 000), с неизвестна честота (честотата не може да бъде оценена от наличните данни).

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Честотата може да варира в зависимост от показанието.

СОК	Честота	НЛР
Нарушения на кръвта и лимфната система	много редки	тромбоцитоза (вж. точка 4.4)
	неизвестна честота	антитяло-медирана еритробластопения (PRCA)
Нарушения на имунната система	редки	реакции на свръхчувствителност
	много редки	анафилактична реакция
Нарушения на нервната система	много чести	замаяност (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
		главоболие (пациенти с ракови заболявания)
	чести	инсулт
		замаяност (пациенти с ракови заболявания)
		главоболие (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
	нечести	мозъчен кръвоизлив
	неизвестна честота	мозъчен инфаркт
хипертонична енцефалопатия		
преходни исхемични атаки		

Нарушения на очите	неизвестна честота	тромбоза на ретината
Сърдечни нарушения	неизвестна честота	миокарден инфаркт
		миокардна исхемия
Съдови нарушения	чести	тромбоза на дълбоките вени (пациенти с ракови заболявания)
		повишено кръвно налягане
	неизвестна честота	аневризми
		артериална тромбоза
		тромбоза на дълбоките вени (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
		хипертонична криза
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	чести	белодробна емболия (пациенти с ракови заболявания)
	нечести	конгестия на дихателните пътища
	неизвестна честота	белодробна емболия (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	чести	неспецифични кожни обриви
	много редки	ангиоедем
	Неизвестна честота	Пруритус
Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителната тъкан	много чести	болки в ставите (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
	чести	болки в ставите (пациенти с ракови заболявания)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	много чести	грипоподобни симптоми (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
		усещане за слабост (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
		уморяемост (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
	чести	грипоподобни симптоми (пациенти с ракови заболявания)
		чувство на слабост (пациенти с ракови заболявания)
		уморяемост (пациенти с ракови заболявания)

Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	чести	тромбозиране в изкуствен бъбрек
---------------------------------------------------------------------------	-------	---------------------------------

Възрастни и педиатрични пациенти на хемодиализа, възрастни пациенти на перитонеална диализа и възрастни пациенти с бъбречна недостатъчност, които още не са подложени на диализа

Най-честата нежелана лекарствена реакция при лечение с епоетин алфа е доза-зависимо повишаване на кръвното налягане или влошаване на вече съществуваща хипертония. Това повишаване на кръвното налягане може да бъде лекувано с лекарствени продукти. Освен това се препоръчва проследяване на кръвното налягане, особено в началото на лечението. При отделни пациенти с нормално или ниско кръвно налягане са наблюдавани също и следните реакции: хипертонична криза със симптоми подобни на енцефалопатия (напр. главоболие и състояние на обърканост) и генерализирани тонично-клонични гърчове, изискващи незабавен преглед от лекар и интензивни медицински грижи. Особено внимание трябва да се обърне на внезапно пронизващо главоболие, наподобяващо мигрена, като възможен предупредителен сигнал.

Възможно е да възникнат шънтови тромбози, особено при пациенти с тенденция към хипотония или чиито артерио-венозни фистули показват усложнения (напр. стенози, аневризми и др.). Ранния преглед на шънта и профилактика на тромбозата чрез приложение на ацетилсалицилова киселина, например, се препоръчва при тези пациенти.

Възрастни онкологично болни пациенти със симптоматична анемия, на химиотерапия

Възможно е да възникне хипертония при пациенти, лекувани с епоетин алфа. Следователно нивото на хемоглобина и кръвното налягане трябва да бъдат внимателно проследявани.

Увеличаване на броя на тромбо-вакуларните събития (вж. точка 4.4 и 4.8 - Общи) се наблюдава при пациенти, получаващи продукти, съдържащи еритропоетин.

Хирургични пациенти

Независимо от лечението с еритропоетин, е възможна поява на тромботични и сърдечносъдови явления при хирургични пациенти със подлежащо сърдечносъдово заболяване, следващо повтаряща се флеботомия. Следователно обмяна на рутинен обем – кръв трябва да се извършва за такива пациенти.

При пациенти с изходен хемоглобин > 13 g/dl, не може да се изключи възможността, лечението с Retacrit да е свързано с повишен риск от постоперативни тромботични/съдови събития.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Терапевтичните възможности на еритропоетина са изключително големи. Предозиране с

еритропоетин може да предизвика ефекти, които подсилват фармакологичния ефект на хормона. Флеботомия може да бъде извършена, ако се наблюдават изключително високи нива на хемоглобин. При необходимост, трябва да бъдат осигурени допълнителни поддържащи грижи.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други антианемични препарати, еритропоетин
АТС код: B03XA01

Retacrit е биоподобен лекарствен продукт. Подробна информация е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

Фармакодинамични ефекти

Еритропоетин е гликопротеин, фактор стимулиращ митозата и диференциращ хормон, който участва при формирането на еритроцитите от техните прекурсори – стволовите клетки в костния мозък.

Молекулната маса на еритропоетина е 32 000 – 40 000 Далтона. Протеиновата част на молекулата заема около 58% от общата молекулна маса и се състои от 165 аминокиселини. Четирите въглехидратни вериги са свързани към протеиновата част, чрез три N-гликозидни връзки и една O-гликозидна връзка. Епоетин зета е идентичен по своя аминокиселинен състав и въглехидратно съдържание с ендогенния човешки еритропоетин, който е изолиран от урината на анемични пациенти.

Биологичната ефикасност на еритропоетина е демонстрирана в множество модели върху животни *in vivo* (нормален и анемичен плъх, полицитемична мишка). След прилагането на еритропоетин, броят на еритроцитите, стойността на хемоглобина (Hb), броят на ретикулоцитите и количеството на инкорпорирания ⁵⁹Fe се увеличават.

Наблюдавано бе повишено инкорпориране на ³H-тимидин в еритроидни ядрени клетки от далак *in vitro* (клетъчна култура от далак на мишка), след инкубиране с еритропоетин. С помощта на клетъчни култури от човешки костно-мозъчни, може да се покаже, че еритропоетин стимулира специфично еритропоезата и не оказва влияние върху левкопоезата. Цитотоксична активност на еритропоетин върху клетки на костен мозък не е наблюдавана.

Подобно на други кръвотворни растежни фактори, еритропоетин показва *in vivo* стимулиращо действие върху човешки ендотелни клетки.

Възрастни пациенти с бъбречна недостатъчност, които все още не са подложени на диализа

В 2 проучвания с удължен интервал на дозиране на еритропоетин (3 пъти седмично, веднъж седмично, веднъж на всеки 2 седмици и веднъж на всеки 4 седмици) някои пациенти с по-дълги дозови интервали не са поддържали адекватни нива на хемоглобин и са достигнали нива на хемоглобин, дефинирани в протокола като критерий за отпадане (0% в групата с интервал на дозиране веднъж седмично, 3,7% в групата с дозиране веднъж на всеки 2 седмици и 3,3% в групата с дозиране веднъж на всеки 4 седмици).

Клинична ефикасност и безопасност

721 онкологични пациенти, получаващи не-платинова хемотерапия, бяха включени в три

плацебо – контролирани изследвания, 389 пациенти с хематологични злокачествени заболявания (221 рецидивиращ миелом, 144 не-ходжкинови лимфоми (non-Hodgkin's) и 24 други хематологични злокачествени заболявания) и 332 с солидни тумори (172 с тумор на гърдата, 64 гинекологични, 23 белодробни, 22 простатни, 21 стомашно-чревни и 30 с друг вид тумори). 2 697 онкологични пациенти, получаващи не-платинова химиотерапия, 1 895 със солидни тумори (683 с тумор на гърдата, 260 белодробни, 174 гинекологични, 300 стомашно-чревни и 478 с друг вид тумори) и 802 с хематологични злокачествени заболявания, бяха включени в две големи, отворени проучвания.

При едно проспективно, рандомизирано двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване, включващо 375 анемични пациенти, с разновидности не-миелоидни злокачествени заболявания, получаващи не-платинова химиотерапия, се забеляза значително редуциране на свързаните с анемия усложнения (напр. изтощение, понижена енергичност и активност). Получените стойности са получени на базата на следните инструменти и скали: обща скала за Функционална оценка на противоракова терапия - анемия (Functional assessment of Cancer Therapy-Anaemia (FACT-An)), FACT-An скала за уморяемост, както и Онкологична линейна аналогова скала (Cancer Linear Analogue Scale (CLAS)). Други две, по-малки, рандомизирани, плацебо контролирани изпитвания, не показват значително подобрене в качеството на жизнените параметри по скала EORTC-QLQ-C30 или съответно CLAS скала.

Еритропоетин е растежен фактор, който преди всичко стимулира образуването на еритроцити. Еритропоетинови рецептори могат да бъдат експресирани на повърхността на различни видове ракови клетки.

Преживяемостта и прогресията на тумора са изпитвани при пет големи контролирани проучвания, обхващащи общо 2 833 пациенти, от които четири са двойно-слепи плацебо контролирани и едно – отворено проучване. В проучванията са включени или пациенти, лекувани с химиотерапия (две проучвания), или са използвани популации пациенти, при които не са показани стимулиращи еритропоезата средства: анемия при пациенти с ракови заболявания, които не са на лечение с химиотерапия и пациенти с карцином на главата и шията, подложени на лъчелечение. Таргетното ниво на хемоглобина при две от проучванията е $> 13 \text{ g/dl}$; при останалите три проучвания - $12\text{-}14 \text{ g/dl}$. При отвореното проучване не е установена разлика по отношение на общата преживяемост между пациентите, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин и контролите. При четирите плацебо контролирани проучвания коефициентът на риск за общата преживяемост е в диапазона между 1,25 и 2,47 в полза на контролите. Тези проучвания показват стабилна, необяснима, статистически значима свръхсмъртност при пациенти с анемия, свързана с различни често срещани ракови заболявания, които получават рекомбинантен човешки еритропоетин в сравнение с контролите. Резултатът за обща преживяемост при проучванията не може да бъде обяснен задоволително с разликите в честотата на тромбоза и свързаните усложнения между пациентите, получавали рекомбинантен човешки еритропоетин, и тези от контролната група.

Направен е и систематичен обзор, обхващащ над 9 000 пациенти с ракови заболявания от общо 57 клинични проучвания. В резултат на мета-анализа на данните за обща преживяемост точката на коефициент на риск е оценена на 1,08 в полза на контролите (95% ДИ: 0,99, 1,18; 42 проучвания и 8 167 пациенти). Наблюдаван е повишен относителен риск от тромбоемболични събития (RR 1,67, 95% ДИ: 1,35, 2,06, 35 проучвания и 6 769 пациенти) при пациенти, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин. Съществува повишен риск за тромбоемболични събития при пациенти с ракови заболявания, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин и не може да бъде изключен негативен ефект върху общата преживяемост. Не е ясно до каква степен тези резултати могат да се отнасят за прилагането на рекомбинантен човешки еритропоетин при пациенти с неоплазми, които са на лечение с химиотерапия, с цел постигане на таргетно ниво на хемоглобина под 13 g/dl , тъй като обзорните данни включват малко на брой пациенти с такива характеристики.

Направени са също и анализи на данните на ниво пациент при повече от 13 900 раково болни пациенти (химио-, радио-, химио-радио- терапия или без лечение), участващи в 53 контролирани клинични проучвания, включващи различни епоетини. Мета-анализа на данните за обща преживяемост извежда приближено съотношение за опасност от 1.06 в полза на контролите (95% CI: 1.00, 1.12; 53 проучвания и 13 933 пациенти) а при пациенти с рак, получаващи химиотерапия общото отношение на опасност от преживяемост беше 1.04 (95% CI: 0.97, 1.11; 38 проучвания и 10 441 пациенти). Мета-анализите показват също така идентично чувствително увеличен относителен риск от тромбоемболични прояви при пациенти с рак, получаващи рекомбинантен човешки еритропоетин (вж. точка 4.4).

В рандомизирано двойно-сляпо плацебо контролирано проучване на 4 038 пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, които не са на диализа и имат диабет тип 2 и ниво на хемоглобина ≤ 11 g/dL, пациентите са получили или лечение с дарбепоетин алфа за достигане на таргетно ниво на хемоглобина 13 g/dL или плацебо (вж. точка 4.4). Проучването не е постигнало основната цел да демонстрира намаляване на риска от смъртност независимо от причината, сърдечносъдова заболяемост или краен стадий на бъбречно заболяване. Анализ на отделните компоненти на of the composite endpoints showed the following HR (95% CI): смърт 1,05 (0,92, 1,21), инсулт 1,92 (1,38, 2,68), конгестивна сърдечна недостатъчност (CHF) 0,89 (0,74, 1,08), миокарден инфаркт (MI) 0,96 (0,75, 1,23), хоспитализация поради миокардна исхемия 0,84 (0,55, 1,27), краен стадий на бъбречно заболяване 1,02 (0,87, 1,18).

Извършени са *post-hoc* анализи на клинични проучвания с ESAs при пациенти с ХБН (които са на диализа, не са на диализа, имат или нямат диабет). Наблюдавана е тенденция към повишен риск от обща смъртност, сърдечносъдови и мозъчносъдови събития, свързани с по-високи кумулативни дози ESA, независимо от наличието или отсъствието на диабет или диализа (вж. точки 4.2 и 4.4).

5.2 Фармакокинетични свойства

Интравенозен път на приложение

Измерването на еритропоетин след многократно интравенозно приложение показва, че полуживотът на протеина в здрави доброволци е приблизително 4 часа и донякъде по-продължителен полуживот при пациенти с бъбречна недостатъчност – около 5 часа. При деца е докладван полуживот от приблизително 6 часа .

Подкожен път на приложение

Нивата на серумен еритропоетин, инжектиран подкожно, са значително по-ниски от нивата, получени при интравенозно инжектиране. Нивата се повишават бавно и достигат пик между 12 и 18 часа, след прилагането. Стойността на пика е винаги под тази на пика, получен при интравенозно инжектиране (приблизително 1/20 от стойността).

Не се наблюдава акумулиране: нивата остават постоянни, независимо дали са определени 24 часа след първата инжекция или 24 часа след последната инжекция.

Полуживотът на еритропоетин след подкожно инжектиране е трудно да се определи и е оценен около 24 часа. Бионаличността на подкожно инжектирания еритропоетин е много по-ниска от тази при интравенозно инжектирания лекарствен продукт и е приблизително 20%.

5.3 Предклинични данни за безопасност

По време на някои предклинични токсикологични проучвания при кучета и плъхове, но не при маймуни, лечението с еритропоетин бе свързано с субклинична фиброза на костния мозък (фиброзата на костния мозък е познато усложнение на хроничната бъбречна недостатъчност

при хората и може да се свърже с вторична хиперфункция на паратироидната жлеза или неизвестни фактори). Тези инциденти с костно-мозъчна фиброза не се увеличават при изследване на хемодиализни пациенти, които са лекувани с еритропоетин в продължение на 3 години, в сравнение с подобрена контролна група пациенти на диализа, които не са били лекувани с еритропоетин.

Проучвания при животни показват, че когато еритропоетин се прилага в 20 пъти по-висока доза от препоръчителната седмична доза за човек, това води до намаляване на ембрионалното тегло, забавена осификация и повишена смъртност при зародишите. Тези изменения се обясняват като вторични от намаленото телесно тегло на майчиния организъм.

При тестове за мутагенност в бактериални и еукариотни (от бозайник) клетъчни култури и *in vivo* микроядрен тест с мишки, еритропоетин не показва никакви изменения. Продължителни изследвания за канцерогенност не са провеждани. Съобщенията в литературата за това дали еритропоетин играе важна ключова роля като фактор при пролиферацията на тумори са противоречиви. Тези доклади са на базата на *in vitro* находки, получени за човешки туморни проби, но са с неопределена важност за клиничната ситуация.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Динатриев фосфат дихидрат
Натриев дихидроген фосфат дихидрат
Натриев хлорид
Калциев хлорид дихидрат
Полисорбат 20
Глицин
Левцин
Изолевцин
Треонин
Глутаминова киселина
Фенилаланин
Вода за инжекции
Натриев хидроксид (за коригиране на рН)
Хлороводородна киселина (за коригиране на рН)

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

30 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Данни за опаковката

1,0 ml разтвор в предварително напълнена спринцовка от стъкло тип I, с фиксирана инжекционна игла от стомана и бутало с PTFE покритие, със или без предпазител за иглата.

Всяка опаковка съдържа 1 или 4 или 6 предварително напълнени спринцовки
Групова опаковка, която съдържа 4 (4 опаковки по 1) предварително напълнени спринцовки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Инструкции за работа със Retacrit:

1. След изваждането на една от спринцовките от блистер-опаковката, проверете дали лекарственият разтвор е бистър, прозрачен и практически без никакви видими частички.
2. Предпазителят се отстранява от инжекционната игла и въздухът се изгонва от спринцовката и иглата като спринцовката трябва да се държи във вертикално положение и буталото внимателно да се натиска нагоре.
3. Спринцовката вече може да бъде използвана.

Retacrit не трябва да се използва ако:

- запечатването на блистера е счупено или опаковка е повредена по какъвто и да е начин
- течността е оцветена или ако можете да видите плуващи частички в нея
- някаква течност е изтекла от предварително напълнената спринцовка или видимо се наблюдава конденз в запечатания блистер
- опаковката е била замразена по случайност

Този лекарствен продукт е предназначен единствено за еднократна употреба.

Да не се разклаща.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Hospira UK Limited
Horizon
Honey Lane
Hurley
Maidenhead
SL6 6RJ
Великобритания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/431/019 предварително напълнена спринцовка
EU/1/07/431/024 предварително напълнена спринцовка
EU/1/07/431/025 предварително напълнена спринцовка
EU/1/07/431/044 предварително напълнена спринцовка с предпазител за иглата
EU/1/07/431/049 предварително напълнена спринцовка с предпазител за иглата
EU/1/07/431/050 предварително напълнена спринцовка с предпазител за иглата
EU/1/07/431/053 предварително напълнена спринцовка (групова опаковка)

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

Дата на първо разрешаване: 18 декември 2007 г.

Дата на последно подновяване: 15 ноември 2012 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- А. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНОТО АКТИВНО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(И) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНОТО АКТИВНО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(И) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя на биологичното активно вещество

Norbitec GmbH
Pinnauallee 4
D-25436 Uetersen
Германия

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
D-61118 Bad Vilbel
Германия

HOSPIRA Enterprises B.V.
Randstad 22-11
1316 BN Almere
Нидерландия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарствен продукт на ограничен режим на отпускане (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подава периодични актуализирани доклади за безопасност за този продукт съгласно изискванията, посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

План за управление на риска (ПУР)

ПУР трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в

съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

ПРИЛОЖЕНИЕ III

ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА, ИЛИ АКО
НЯМА ТАКИВА, ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Retacrit 1 000 IU/0,3 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Епоетин зета

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО(А)

1 предварително напълнена спринцовка съдържа 1 000 IU епоетин зета

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Динатриев фосфат дихидрат, натриев дихидрогенфосфат дихидрат, натриев хлорид, калциев хлорид дихидрат, полисорбат 20, глицин, левцин, изолевцин, треонин, глутаминова киселина, фенилаланин и вода за инжекции, натриев хидроксид (за корекция на рН), хлороводородна киселина (за корекция на рН)

Съдържа фенилаланин, вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

1 предварително напълнена спринцовка без предпазител за иглата, съдържаща 0,3 ml инжекционен разтвор

1 предварително напълнена спринцовка с предпазител за иглата, съдържаща 0,3 ml инжекционен разтвор

6 предварително напълнени спринцовки без предпазител за иглата, съдържащи 0,3 ml инжекционен разтвор

6 предварително напълнени спринцовки с предпазител за иглата, съдържащи 0,3 ml инжекционен разтвор

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

За подкожно или интравенозно приложение.

Преди употреба прочетете листовката.

Не разклащайте.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ
ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА
НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява във хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява.
Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШИТЕЛНО ЗА УПОТРЕБА

Hospira UK Limited
Hurley
SL6 6RJ
Великобритания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/431/001
EU/1/07/431/002
EU/1/07/431/026
EU/1/07/431/027

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Retacrit 1 000 IU

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТИ ВЪРХУ СПРИНЦОВКИТЕ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Retacrit 1 000 IU инжекция
Епоетин зета
i.v. и s.c. приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ В ЕДИНИЦИ

1 000 IU/0,3 ml

6. ДРУГИ

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА, ИЛИ АКО
НЯМА ТАКИВА, ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Retacrit 2 000 IU/0,6 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Епоетин зета

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО(А)

1 предварително напълнена спринцовка съдържа 2 000 IU епоетин зета

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Динатриев фосфат дихидрат, натриев дихидрогенфосфат дихидрат, натриев хлорид, калциев хлорид дихидрат, полисорбат 20, глицин, левцин, изолевцин, треонин, глутаминова киселина, фенилаланин и вода за инжекции, натриев хидроксид (за корекция на рН), хлороводородна киселина (за корекция на рН)

Съдържа фенилаланин, вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

1 предварително напълнена спринцовка без предпазител за иглата, съдържаща 0,6 ml инжекционен разтвор

1 предварително напълнена спринцовка с предпазител за иглата, съдържаща 0,6 ml инжекционен разтвор

6 предварително напълнени спринцовки без предпазител за иглата, съдържащи 0,6 ml инжекционен разтвор

6 предварително напълнени спринцовки с предпазител за иглата, съдържащи 0,6 ml инжекционен разтвор

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

За подкожно или интравенозно приложение.

Преди употреба прочетете листовката.

Не разклащайте.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ
ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА
НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява във хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява.
Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШИТЕЛНО ЗА УПОТРЕБА

Hospira UK Limited
Hurley
SL6 6RJ
Великобритания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/431/003
EU/1/07/431/004
EU/1/07/431/028
EU/1/07/431/029

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Retacrit 2 000 IU

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТИ ВЪРХУ СПРИНЦОВКИТЕ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Retacrit 2 000 IU инжекция
Епоетин зета
i.v. и s.c. приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ В ЕДИНИЦИ

2 000 IU/0,6 ml

6. ДРУГИ

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА, ИЛИ АКО
НЯМА ТАКИВА, ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Retacrit 3 000 IU/0,9 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Епоетин зета

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО(А)

1 предварително напълнена спринцовка съдържа 3 000 IU епоетин зета

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Динатриев фосфат дихидрат, натриев дихидрогенфосфат дихидрат, натриев хлорид, калциев хлорид дихидрат, полисорбат 20, глицин, левцин, изолевцин, треонин, глутаминова киселина, фенилаланин и вода за инжекции, натриев хидроксид (за корекция на рН), хлороводородна киселина (за корекция на рН)

Съдържа фенилаланин, вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

1 предварително напълнена спринцовка без предпазител за иглата, съдържаща 0,9 ml инжекционен разтвор

1 предварително напълнена спринцовка с предпазител за иглата, съдържаща 0,9 ml инжекционен разтвор

6 предварително напълнени спринцовки без предпазител за иглата, съдържащи 0,9 ml инжекционен разтвор

6 предварително напълнени спринцовки с предпазител за иглата, съдържащи 0,9 ml инжекционен разтвор

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

За подкожно или интравенозно приложение.

Преди употреба прочетете листовката.

Не разклащайте.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ
ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА
НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява във хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява.
Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШИТЕЛНО ЗА УПОТРЕБА

Hospira UK Limited
Hurley
SL6 6RJ
Великобритания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/431/005
EU/1/07/431/006
EU/1/07/431/030
EU/1/07/431/031

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Retacrit 3 000 IU

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТИ ВЪРХУ СПРИНЦОВКИТЕ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Retacrit 3 000 IU инжекция
Епоетин зета
i.v. и s.c. приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ В ЕДИНИЦИ

3 000 IU/0,9 ml

6. ДРУГИ

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА, ИЛИ АКО
НЯМА ТАКИВА, ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Retacrit 4 000 IU/0,4 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Епоетин зета

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО(А)

1 предварително напълнена спринцовка съдържа 4 000 IU епоетин зета

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Динатриев фосфат дихидрат, натриев дихидрогенфосфат дихидрат, натриев хлорид, калциев хлорид дихидрат, полисорбат 20, глицин, левцин, изолевцин, треонин, глутаминова киселина, фенилаланин и вода за инжекции, натриев хидроксид (за корекция на рН), хлороводородна киселина (за корекция на рН)

Съдържа фенилаланин, вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

1 предварително напълнена спринцовка без предпазител за иглата, съдържаща 0,4 ml инжекционен разтвор

1 предварително напълнена спринцовка с предпазител за иглата, съдържаща 0,4 ml инжекционен разтвор

6 предварително напълнени спринцовки без предпазител за иглата, съдържащи 0,4 ml инжекционен разтвор

6 предварително напълнени спринцовки с предпазител за иглата, съдържащи 0,4 ml инжекционен разтвор

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

За подкожно или интравенозно приложение.

Преди употреба прочетете листовката.

Не разклащайте.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ
ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА
НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява във хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява.
Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШИТЕЛНО ЗА УПОТРЕБА

Hospira UK Limited
Hurley
SL6 6RJ
Великобритания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/431/007
EU/1/07/431/008
EU/1/07/431/032
EU/1/07/431/033

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Retacrit 4 000 IU

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТИ ВЪРХУ СПРИНЦОВКИТЕ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Retacrit 4 000 IU инжекция
Епоетин зета
i.v. и s.c. приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ В ЕДИНИЦИ

4 000 IU/0,4 ml

6. ДРУГИ

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА, ИЛИ АКО
НЯМА ТАКИВА, ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Retacrit 5 000 IU/0,5 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Епоетин зета

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО(А)

1 предварително напълнена спринцовка съдържа 5 000 IU епоетин зета

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Динатриев фосфат дихидрат, натриев дихидрогенфосфат дихидрат, натриев хлорид, калциев хлорид дихидрат, полисорбат 20, глицин, левцин, изолевцин, треонин, глутаминова киселина, фенилаланин и вода за инжекции, натриев хидроксид (за корекция на рН), хлороводородна киселина (за корекция на рН)

Съдържа фенилаланин, вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

1 предварително напълнена спринцовка без предпазител за иглата, съдържаща 0,5 ml инжекционен разтвор

1 предварително напълнена спринцовка с предпазител за иглата, съдържаща 0,5 ml инжекционен разтвор

6 предварително напълнени спринцовки без предпазител за иглата, съдържащи 0,5 ml инжекционен разтвор

6 предварително напълнени спринцовки с предпазител за иглата, съдържащи 0,5 ml инжекционен разтвор

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

За подкожно или интравенозно приложение.

Преди употреба прочетете листовката.

Не разклащайте.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ
ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА
НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява във хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява.
Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШИТЕЛНО ЗА УПОТРЕБА

Hospira UK Limited
Hurley
SL6 6RJ
Великобритания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/431/009
EU/1/07/431/010
EU/1/07/431/034
EU/1/07/431/035

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Retacrit 5 000 IU

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТИ ВЪРХУ СПРИНЦОВКИТЕ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Retacrit 5 000 IU инжекция
Епоетин зета
i.v. и s.c. приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ В ЕДИНИЦИ

5 000 IU/0,5 ml

6. ДРУГИ

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА, ИЛИ АКО
НЯМА ТАКИВА, ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Retacrit 6 000 IU/0,6 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Епоетин зета

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО(А)

1 предварително напълнена спринцовка съдържа 6 000 IU епоетин зета

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Динатриев фосфат дихидрат, натриев дихидрогенфосфат дихидрат, натриев хлорид, калциев хлорид дихидрат, полисорбат 20, глицин, левцин, изолевцин, треонин, глутаминова киселина, фенилаланин и вода за инжекции, натриев хидроксид (за корекция на рН), хлороводородна киселина (за корекция на рН)

Съдържа фенилаланин, вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

1 предварително напълнена спринцовка без предпазител за иглата, съдържаща 0,6 ml инжекционен разтвор

1 предварително напълнена спринцовка с предпазител за иглата, съдържаща 0,6 ml инжекционен разтвор

6 предварително напълнени спринцовки без предпазител за иглата, съдържащи 0,6 ml инжекционен разтвор

6 предварително напълнени спринцовки с предпазител за иглата, съдържаща 0,6 ml инжекционен разтвор

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

За подкожно или интравенозно приложение.

Преди употреба прочетете листовката.

Не разклащайте.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ
ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА
НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява във хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява.
Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШИТЕЛНО ЗА УПОТРЕБА

Hospira UK Limited
Hurley
SL6 6RJ
Великобритания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/431/011
EU/1/07/431/012
EU/1/07/431/036
EU/1/07/431/037

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Retacrit 6 000 IU

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТИ ВЪРХУ СПРИНЦОВКИТЕ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Retacrit 6 000 IU инжекция
Епоетин зета
i.v. и s.c. приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ В ЕДИНИЦИ

6 000 IU/0,6 ml

6. ДРУГИ

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА, ИЛИ АКО
НЯМА ТАКИВА, ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Retacrit 8 000 IU/0,8 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Епоетин зета

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО(А)

1 предварително напълнена спринцовка съдържа 8 000 IU епоетин зета

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Динатриев фосфат дихидрат, натриев дихидрогенфосфат дихидрат, натриев хлорид, калциев хлорид дихидрат, полисорбат 20, глицин, левцин, изолевцин, треонин, глутаминова киселина, фенилаланин и вода за инжекции, натриев хидроксид (за корекция на рН), хлороводородна киселина (за корекция на рН)

Съдържа фенилаланин, вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

1 предварително напълнена спринцовка без предпазител за иглата, съдържаща 0,8 ml инжекционен разтвор

1 предварително напълнена спринцовка с предпазител за иглата, съдържаща 0,8 ml инжекционен разтвор

6 предварително напълнени спринцовки без предпазител за иглата, съдържащи 0,8 ml инжекционен разтвор

6 предварително напълнени спринцовки с предпазител за иглата, съдържащи 0,8 ml инжекционен разтвор

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

За подкожно или интравенозно приложение.

Преди употреба прочетете листовката.

Не разклащайте.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ
ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА
НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява във хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява.
Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШИТЕЛНО ЗА УПОТРЕБА

Hospira UK Limited
Hurley
SL6 6RJ
Великобритания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/431/013
EU/1/07/431/014
EU/1/07/431/038
EU/1/07/431/039

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Retacrit 8 000 IU

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТИ ВЪРХУ СПРИНЦОВКИТЕ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Retacrit 8 000 IU инжекция
Епоетин зета
i.v. и s.c. приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ В ЕДИНИЦИ

8 000 IU/0,8 ml

6. ДРУГИ

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА, ИЛИ АКО
НЯМА ТАКИВА, ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Retacrit 10 000 IU/1,0 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Епоетин зета

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО(А)

1 предварително напълнена спринцовка съдържа 10 000 IU епоетин зета

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Динатриев фосфат дихидрат, натриев дихидрогенфосфат дихидрат, натриев хлорид, калциев хлорид дихидрат, полисорбат 20, глицин, левцин, изолевцин, треонин, глутаминова киселина, фенилаланин и вода за инжекции, натриев хидроксид (за корекция на рН), хлороводородна киселина (за корекция на рН)

Съдържа фенилаланин, вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

1 предварително напълнена спринцовка без предпазител за иглата, съдържаща 1,0 ml инжекционен разтвор

1 предварително напълнена спринцовка с предпазител за иглата, съдържаща 1,0 ml инжекционен разтвор

6 предварително напълнени спринцовки без предпазител за иглата, съдържащи 1,0 ml инжекционен разтвор

6 предварително напълнени спринцовки с предпазител за иглата, съдържащи 1,0 ml инжекционен разтвор

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

За подкожно или интравенозно приложение.

Преди употреба прочетете листовката.

Не разклащайте.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ
ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА
НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява във хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява.
Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШИТЕЛНО ЗА УПОТРЕБА

Hospira UK Limited
Hurley
SL6 6RJ
Великобритания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/431/015
EU/1/07/431/016
EU/1/07/431/040
EU/1/07/431/041

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Retacrit 10 000 IU

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТИ ВЪРХУ СПРИНЦОВКИТЕ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Retacrit 10 000 IU инжекция
Епоетин зета
i.v. и s.c. приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ В ЕДИНИЦИ

10 000 IU/1,0 ml

6. ДРУГИ

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА, ИЛИ АКО
НЯМА ТАКИВА, ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Retacrit 20 000 IU/0,5 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Епоетин зета

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО(А)

1 предварително напълнена спринцовка съдържа 20 000 IU епоетин зета

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Динатриев фосфат дихидрат, натриев дихидрогенфосфат дихидрат, натриев хлорид, калциев хлорид дихидрат, полисорбат 20, глицин, левцин, изолевцин, треонин, глутаминова киселина, фенилаланин и вода за инжекции, натриев хидроксид (за корекция на рН), хлороводородна киселина (за корекция на рН)

Съдържа фенилаланин, вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

1 предварително напълнена спринцовка без предпазител за иглата, съдържаща 0,5 ml инжекционен разтвор

1 предварително напълнена спринцовка с предпазител за иглата, съдържаща 0,5 ml инжекционен разтвор

4 предварително напълнени спринцовки без предпазител за иглата, съдържащи 0,5 ml инжекционен разтвор

4 предварително напълнени спринцовки с предпазител за иглата, съдържащи 0,5 ml инжекционен разтвор

6 предварително напълнени спринцовки без предпазител за иглата, съдържащи 0,5 ml инжекционен разтвор

6 предварително напълнени спринцовки с предпазител за иглата, съдържащи 0,5 ml инжекционен разтвор

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

За подкожно или интравенозно приложение.

Преди употреба прочетете листовката.

Не разклащайте.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ
ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА
НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява във хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява.
Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШИТЕЛНО ЗА УПОТРЕБА

Hospira UK Limited
Hurley
SL6 6RJ
Великобритания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/431/017
EU/1/07/431/020
EU/1/07/431/021
EU/1/07/431/042
EU/1/07/431/045
EU/1/07/431/046

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Retacrit 20 000 IU

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
МЕЖДИННА КУТИЯ (БЕЗ BLUE BOX), КОМПОНЕНТ НА ГРУПОВАТА ОПАКОВКА**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Retacrit 20 000 IU/0,5 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Епоетин зета

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО(А)

1 предварително напълнена спринцовка съдържа 20 000 IU епоетин зета

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Динатриев фосфат дихидрат, натриев дихидрогенфосфат дихидрат, натриев хлорид, калциев хлорид дихидрат, полисорбат 20, глицин, левцин, изолевцин, треонин, глутаминова киселина, фенилаланин и вода за инжекции, натриев хидроксид (за корекция на рН), хлороводородна киселина (за корекция на рН)

Съдържа фенилаланин, вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

1 предварително напълнена спринцовка без предпазител за иглата, съдържаща 0,5 ml инжекционен разтвор

Част от групова опаковка, да не се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

За подкожно или интравенозно приложение.

Преди употреба прочетете листовката.

Не разклащайте.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ
ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА
НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява във хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява.
Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШИТЕЛНО ЗА УПОТРЕБА**

Hospira UK Limited
Hurley
SL6 6RJ
Великобритания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/431/051

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Retacrit 20 000 IU

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
ВЪНШНА КУТИЯ (С BLUE BOX) НА ГРУПОВАТА ОПАКОВКА**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Retacrit 20 000 IU/0,5 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Епоетин зета

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО(А)

1 предварително напълнена спринцовка съдържа 20 000 IU епоетин зета

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Динатриев фосфат дихидрат, натриев дихидрогенфосфат дихидрат, натриев хлорид, калциев хлорид дихидрат, полисорбат 20, глицин, левцин, изолевцин, треонин, глутаминова киселина, фенилаланин и вода за инжекции, натриев хидроксид (за корекция на рН), хлороводородна киселина (за корекция на рН)

Съдържа фенилаланин, вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Групова опаковка: 6 (6 опаковки по 1) предварително напълнени спринцовки.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

За подкожно или интравенозно приложение.
Преди употреба прочетете листовката.
Не разклащайте.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ
ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА
НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява във хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява.
Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШИТЕЛНО ЗА УПОТРЕБА

Hospira UK Limited
Hurley
SL6 6RJ
Великобритания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/431/051

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Retacrit 20 000 IU

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТИ ВЪРХУ СПРИНЦОВКИТЕ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Retacrit 20 000 IU инжекция
Епоетин зета
i.v. и s.c. приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ В ЕДИНИЦИ

20 000 IU/0,5 ml

6. ДРУГИ

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА, ИЛИ АКО
НЯМА ТАКИВА, ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Retacrit 30 000 IU/0,75 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Епоетин зета

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО(А)

1 предварително напълнена спринцовка съдържа 30 000 IU епоетин зета

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Динатриев фосфат дихидрат, натриев дихидрогенфосфат дихидрат, натриев хлорид, калциев хлорид дихидрат, полисорбат 20, глицин, левцин, изолевцин, треонин, глутаминова киселина, фенилаланин и вода за инжекции, натриев хидроксид (за корекция на рН), хлороводородна киселина (за корекция на рН)

Съдържа фенилаланин, вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

1 предварително напълнена спринцовка без предпазител за иглата, съдържаща 0,75 ml инжекционен разтвор

1 предварително напълнена спринцовка с предпазител за иглата, съдържаща 0,75 ml инжекционен разтвор

4 предварително напълнени спринцовки без предпазител за иглата, съдържащи 0,75 ml инжекционен разтвор

4 предварително напълнени спринцовки с предпазител за иглата, съдържащи 0,75 ml инжекционен разтвор

6 предварително напълнени спринцовки без предпазител за иглата, съдържащи 0,75 ml инжекционен разтвор

6 предварително напълнени спринцовки с предпазител за иглата, съдържащи 0,75 ml инжекционен разтвор

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

За подкожно или интравенозно приложение.

Преди употреба прочетете листовката.

Не разклащайте.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ
ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА
НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява във хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява.
Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШИТЕЛНО ЗА УПОТРЕБА

Hospira UK Limited
Hurley
SL6 6RJ
Великобритания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/431/018
EU/1/07/431/022
EU/1/07/431/023
EU/1/07/431/043
EU/1/07/431/047
EU/1/07/431/048

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Retacrit 30 000 IU

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
МЕЖДИННА КУТИЯ (БЕЗ BLUE BOX), КОМПОНЕНТ НА ГРУПОВАТА ОПАКОВКА**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Retacrit 30 000 IU/0,75 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Епоетин зета

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО(А)

1 предварително напълнена спринцовка съдържа 30 000 IU епоетин зета

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Динатриев фосфат дихидрат, натриев дихидрогенфосфат дихидрат, натриев хлорид, калциев хлорид дихидрат, полисорбат 20, глицин, левцин, изолевцин, треонин, глутаминова киселина, фенилаланин и вода за инжекции, натриев хидроксид (за корекция на рН), хлороводородна киселина (за корекция на рН)

Съдържа фенилаланин, вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

1 предварително напълнена спринцовка без предпазител за иглата, съдържаща 0,75 ml инжекционен разтвор

Част от групова опаковка, да не се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

За подкожно или интравенозно приложение.

Преди употреба прочетете листовката.

Не разклащайте.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ
ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА
НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява във хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява.
Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШИТЕЛНО ЗА УПОТРЕБА

Hospira UK Limited
Hurley
SL6 6RJ
Великобритания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/431/052

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Retacrit 30 000 IU

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
ВЪНШНА КУТИЯ (С BLUE BOX) НА ГРУПОВАТА ОПАКОВКА**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Retacrit 30 000 IU/0,75 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Епоетин зета

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО(А)

1 предварително напълнена спринцовка съдържа 30 000 IU епоетин зета

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Динатриев фосфат дихидрат, натриев дихидрогенфосфат дихидрат, натриев хлорид, калциев хлорид дихидрат, полисорбат 20, глицин, левцин, изолевцин, треонин, глутаминова киселина, фенилаланин и вода за инжекции, натриев хидроксид (за корекция на рН), хлороводородна киселина (за корекция на рН)

Съдържа фенилаланин, вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Групова опаковка: 4 (4 опаковки по 1) предварително напълнени спринцовки.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

За подкожно или интравенозно приложение.
Преди употреба прочетете листовката.
Не разклащайте.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ
ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА
НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява във хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява.
Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШИТЕЛНО ЗА УПОТРЕБА

Hospira UK Limited
Hurley
SL6 6RJ
Великобритания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/431/052

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Retacrit 30 000 IU

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТИ ВЪРХУ СПРИНЦОВКИТЕ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Retacrit 30 000 IU инжекция
Епоетин зета
i.v. и s.c. приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ В ЕДИНИЦИ

30 000 IU/0,75 ml

6. ДРУГИ

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА, ИЛИ АКО
НЯМА ТАКИВА, ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Retacrit 40 000 IU/1,0 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Епоетин зета

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО(А)

1 предварително напълнена спринцовка съдържа 40 000 IU епоетин зета

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Динатриев фосфат дихидрат, натриев дихидрогенфосфат дихидрат, натриев хлорид, калциев хлорид дихидрат, полисорбат 20, глицин, левцин, изолевцин, треонин, глутаминова киселина, фенилаланин и вода за инжекции, натриев хидроксид (за корекция на рН), хлороводородна киселина (за корекция на рН)

Съдържа фенилаланин, вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

1 предварително напълнена спринцовка без предпазител за иглата, съдържаща 1,0 ml инжекционен разтвор

1 предварително напълнена спринцовка с предпазител за иглата, съдържаща 1,0 ml инжекционен разтвор

4 предварително напълнени спринцовки без предпазител за иглата, съдържащи 1,0 ml инжекционен разтвор

4 предварително напълнени спринцовки с предпазител за иглата, съдържащи 1,0 ml инжекционен разтвор

6 предварително напълнени спринцовки без предпазител за иглата, съдържащи 1,0 ml инжекционен разтвор

6 предварително напълнени спринцовки без предпазител за иглата, съдържащи 1,0 ml инжекционен разтвор

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

За подкожно или интравенозно приложение.

Преди употреба прочетете листовката.

Не разклащайте.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ
ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА
НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява във хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява.
Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШИТЕЛНО ЗА УПОТРЕБА

Hospira UK Limited
Hurley
SL6 6RJ
Великобритания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/431/019
EU/1/07/431/024
EU/1/07/431/025
EU/1/07/431/044
EU/1/07/431/049
EU/1/07/431/050

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Retacrit 40 000 IU

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
МЕЖДИННА КУТИЯ (БЕЗ BLUE BOX), КОМПОНЕНТ НА ГРУПОВАТА ОПАКОВКА**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Retacrit 40 000 IU/1,0 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Епоетин зета

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО(А)

1 предварително напълнена спринцовка съдържа 40 000 IU епоетин зета

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Динатриев фосфат дихидрат, натриев дихидрогенфосфат дихидрат, натриев хлорид, калциев хлорид дихидрат, полисорбат 20, глицин, левцин, изолевцин, треонин, глутаминова киселина, фенилаланин и вода за инжекции, натриев хидроксид (за корекция на рН), хлороводородна киселина (за корекция на рН)

Съдържа фенилаланин, вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

1 предварително напълнена спринцовка без предпазител за иглата, съдържаща 1,0 ml инжекционен разтвор

Част от групова опаковка, да не се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

За подкожно или интравенозно приложение.

Преди употреба прочетете листовката.

Не разклащайте.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ
ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА
НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява във хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява.
Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШИТЕЛНО ЗА УПОТРЕБА

Hospira UK Limited
Hurley
SL6 6RJ
Великобритания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/431/053

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Retacrit 40 000 IU

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
ВЪНШНА КУТИЯ (С BLUE BOX) НА ГРУПОВАТА ОПАКОВКА**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Retacrit 40 000 IU/1,0 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Епоетин зета

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО(А)

1 предварително напълнена спринцовка съдържа 40 000 IU епоетин зета

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Динатриев фосфат дихидрат, натриев дихидрогенфосфат дихидрат, натриев хлорид, калциев хлорид дихидрат, полисорбат 20, глицин, левцин, изолевцин, треонин, глутаминова киселина, фенилаланин и вода за инжекции, натриев хидроксид (за корекция на рН), хлороводородна киселина (за корекция на рН)

Съдържа фенилаланин, вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Групова опаковка: 4 (4 опаковки по 1) предварително напълнени спринцовки.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

За подкожно или интравенозно приложение.
Преди употреба прочетете листовката.
Не разклащайте.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ
ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА
НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява във хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява.
Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШИТЕЛНО ЗА УПОТРЕБА

Hospira UK Limited
Hurley
SL6 6RJ
Великобритания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/431/053

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Retacrit 40 000 IU

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТИ ВЪРХУ СПРИНЦОВКИТЕ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Retacrit 40 000 IU инжекция
Епоетин зета
i.v. и s.c. приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ В ЕДИНИЦИ

40 000 IU/1,0 ml

6. ДРУГИ

Б. ЛИСТОВКА

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Retacrit 1 000 IU/0,3 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Retacrit 2 000 IU/0,6 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Retacrit 3 000 IU/0,9 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Retacrit 4 000 IU/0,4 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Retacrit 5 000 IU/0,5 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Retacrit 6 000 IU/0,6 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Retacrit 8 000 IU/0,8 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Retacrit 10 000 IU/1,0 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Retacrit 20 000 IU/0,5 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Retacrit 30 000 IU/0,75 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Retacrit 40 000 IU/1,0 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Епоетин зета (Epoetin zeta)

Преди употреба на лекарството прочетете внимателно цялата листовка, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че признаците на тяхното заболяване са същите както Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Retacrit и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Retacrit
3. Как да използвате Retacrit
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Retacrit
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Retacrit и за какво се използва

Retacrit съдържа протеин, наречен епоетин зета, което стимулира костния мозък да произвежда по голям брой червени кръвни клетки, които пренасят хемоглобин (вещество, което пренася кислород). Епоетин зета е копие на човешкия протеин еритропоетин и действа по същия начин.

Retacrit се прилага

- при възрастни, деца и юноши на хемодиализа за лечение на симптоматичната анемия (ниски нива на червените кръвни клетки) свързана с хронична бъбречна недостатъчност (бъбречно заболяване).
- при възрастни на перитониална диализа за лечение на симптоматичната анемия свързана с хронична бъбречна недостатъчност (бъбречно заболяване).
- при възрастни пациенти с бъбречна недостатъчност, които не са все още на диализа, за лечение на тежка анемия свързана с бъбречно заболяване съпроводено с клинични симптоми.
- при възрастни пациенти на химиотерапия за лечение на солидни тумори, злокачествен лимфом (рак на лимфната система) или рецидивиращ миелом (рак на костния мозък) за лечение на анемия и за понижаване на нуждата от кръвопреливане, ако лекаря прецени, че може да има повишен риск и нужда от кръвопреливане.
- при умерено анемични пациенти, на които предстои операция и преди нея даряват кръв, така че тяхната собствена кръв да може да им се прелее по време на операцията или след нея (автоложна трансфузия).
- при умерено анемични възрастни пациенти, на които предстои голяма ортопедична (на костите) операция (например заместване на тазобедрена или колянна става), за да се намали необходимостта от преливане на кръв.

2. Какво трябва да знаете преди да използвате Retacrit

Не използвайте Retacrit

- ако сте алергични (свръхчувствителни) към еритропоетини или някои от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б)
- ако имате придобита (чиста) аплазия на еритроцитите (ПАЕ, еритробластопения; липсата на много млади червени кръвни клетки), в резултат на лечение с какъвто и да е еритропоетин
- ако имате високо кръвно налягане, което е контролирано неправилно, с помощта на понижаващи кръвното лекарствени продукти
- ако не трябва да приемате лекарства за разреждане на кръвта, за да се предотврати образуването на кръвни съсиреци
- ако дарявате вашата собствена кръв преди операция и:
 - сте прекарвали инфаркт на миокарда или инсулт, в месеца преди лечението с Retacrit
 - имате нестабилна стенокардия (ангина пекторис) – новопоявила се или увеличаваща се болка в областта на гръдния кош
 - сте изложени на риск от образуване на кръвни съсиреци във вените (дълбоко венозна тромбоза) – напр. ако преди сте имали образуване на съсиреци.
- ако трябва да бъдете подложени на голяма ортопедична операция, като заместване на тазобедрена или колянна става, и:
 - имате тежко сърдечно заболяване или тежки съдови нарушения на вените и артериите,
 - прекарвали сте наскоро инфаркт или инсулт.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да използвате Retacrit, ако знаете, че страдате или сте страдали от някои от следните:

- епилептични пристъпи (гърчове)

- заболяване на черния дроб
- рак
- анемия от други заболявания
- сърдечносъдово заболяване (като стенокардия)
- нарушение в циркулацията на кръв в организма, водещо до усещане за дискомфорт и бодежи по крайниците или студени крайници, както и схващане, парализа или болезнени спазми на мускулите на краката
- образуване на кръвни съсиреци/нарушения в процеса на съсирване
- бъбречни заболявания.

Специални предупреждения

По време на лечението с Retacrit

Вашият лекар ще следи хемоглобина Ви да не надвишава определено ниво, тъй като високи концентрации на хемоглобин могат да създадат риск от проблеми сърцето или проблеми с кръвоносните съдове и могат да повишат риска от миокарден инфаркт, инсулт и смърт.

Вашият лекар трябва да опита да поддържа нивата на хемоглобина Ви между 10 и 12 g/dl. Стойностите на хемоглобина не трябва да превишават границата от 12 g/dl.

По време на лечението със Retacrit, Вашият лекар ще измерва редовно кръвното Ви налягане. Ако получите главоболие, практически внезапна, остра-пронизваща, мигрено-подобна болка в главата, или започнете да се чувствате дезориентирани и/или получите припадъци, незабавно уведомете Вашият лекар или медицинска сестра. Това могат да бъдат предупредителни сигнали за внезапно покачване на кръвното налягане, изискващо незабавно лечение.

По време на лечението, количеството на тромбоцити в кръвта може да нарасне (клетки подпомагачи съсирването на кръвта). То ще се стабилизира в продължение на курса на лечението. Препоръчва се, редовно да се следи броя на тромбоцитите през първите 8 седмици от лечението.

Ако се налага да посетите болницата или личния си лекар във връзка с лечение, което изисква изследване на кръвта, запомнете, че трябва да съобщите на лекаря си, че се лекувате със Retacrit, тъй като Retacrit може да окаже влияние върху резултатите.

Обърнете специално внимание при употребата на други продукти, които стимулират производството на червени кръвни клетки:

Retacrit е един от група продукти, които стимулират производството на червени кръвни клетки подобно на човешкия протеин еритропоетин. Вашият медицински специалист винаги ще записва точно този продукт, който използвате.

Пациенти с бъбречни заболявания

Придобита (чиста) аплазия на еритроцитите (еритробластопения, ПАЕ) е наблюдавана рядко, след месеци до години на лечение с други продукти съдържащи еритропоетини, прилагани подкожно и не може да се изключи при лечение със Retacrit. Придобита (чиста) аплазия на еритроцитите (ПАЕ) означава неспособност за произвеждане на червени кръвни клетки в костния мозък. Ако тя се появи, може да предизвика тежка анемия, симптомите на която са необичайна умора, чувство на замаяност или затруднено дишане. Аплазията може да е резултат от произвеждането на антитела срещу еритропоетиновите продукти и в следствие срещу Вашия собствен еритропоетин..

Трябва да обсъдите тази информация с Вашия лекар. Ако възникне придобита (чиста) аплазия на еритроцитите (рядко явление), лечението със Retacrit трябва да бъде спряно и Вашият лекар

ще определи най-подходящия начин за лечение на анемията. Въпреки, че тези усложнения са рядко срещани, вие трябва да сте наясно, че ако ПАЕ се развие при вас, то ще се нуждаете от редовно преливане на кръв, с вероятност това да бъде доживотна процедура, за да се лекува анемията ви и лечението със Retacrit ще се преустанови. Незабавно кажете на Вашият лекар, ако внезапно се почувствате много изморени и замаяни или ако имате недостиг на въздух. Вашият доктор ще реши дали Retacrit добре Ви действа и ако е необходимо ще преустанови лечението Ви.

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, които получават еритропоетин, нивото на хемоглобин (онази част от червените кръвни клетки, която носи кислород) трябва редовно да се измерва, докато се постигне стабилна стойност и да се проверява периодично след това, за да се минимизира риска от повишаване на кръвното налягане.

Ако сте пациент с хронична бъбречна недостатъчност, и по-специално ако не се повлиявате достатъчно от Retacrit, Вашият лекар ще провери дозата на Retacrit, тъй като многократно увеличаване на дозата на Retacrit, ако не се повлиявате от лечението, може да повиши риска от проблеми със сърцето или кръвоносните съдове и може да повиши риска от миокарден инфаркт, инсулт и смърт.

Увеличаване калий в кръвта е наблюдавано в единични случаи. При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, лечението на анемия може да доведе до повишен апетит и усвояване на калий и протеини. Ако сте на диализа, когато започнете лечение със Retacrit, може да се наложи да се коригиране на диализния режим, за нормализиране нивото на урея, креатин и калий в кръвта. Вашият доктор ще вземе това решение.

Количеството на серумните електролити (веществата в кръвта Ви) трябва да се следи при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност. Ако се установи, че нивото на серумния калий е повишено (или се повишава), лекарят трябва да се обмисли евентуално преустановяване на лечението със Retacrit докато нивото на K^+ се върне до нормална стойност.

Увеличаване на дозата специалното лекарство за разреждане на кръвта (хепарин) по време на хемодиализа е често изискване, при продължително лечение със Retacrit, за да се минимизира вероятността от образуване на тромби. Запушване на диализната система е възможно ако хепаринизацията не е оптимална.

Онкологични пациенти

Пациенти с рак са по-често предразположени към кръвосъсирване, ако получават лекарства с еритропоетин като Retacrit (вижте точка 4). Следователно, вие трябва да обсъдите ползата от Retacrit с Вашия лекар, особено ако сте с наднормено тегло или сте имали кръвни съсиреци или нарушения в процеса на кръвосъсирване.

Нивото на хемоглобин (онази част на еритроцитите, свързана с преноса на кислород), при онкологичните пациенти лекувани с еритропоетин, трябва да се измерва редовно докато се достигнат стабилни стойности и периодично след това.

Ако сте пациент с раково заболяване, трябва да знаете, че Retacrit може да действа като растежен фактор за кръвните клетки и при известни обстоятелства може да окаже неблагоприятно влияние на вашия тумор. В зависимост от индивидуалното Ви състояние, кръвопреливането може да е за предпочитане. Моля обсъдете това с Вашия лекар.

Други лекарства и Retacrit

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

По специално, в случай че приемате лекарство, съдържащо активното вещество циклоспорин, подтискащо имунната Ви система след бъбречна трансплантация, Вашият лекар може да Ви предпише специален кръвен тест, с който ще установи нивото на циклоспорин в кръвта Ви, докато приемате Retacrit.

Добавки на желязо и други кръвни стимуланти могат да увеличат ефективността на Retacrit. Вашият лекар ще прецени и реши, дали е правилно да ги приемате.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Ако Вие сте бременна или кърмите, Retacrit трябва да се използва само ако ползата от лечението надвишава потенциалния риск за зародиша.

Посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на което и да е лекарство.

Шофиране и работа с машини

Retacrit няма никакъв или има незначителен ефект върху способността за шофиране и работа с машини.

Retacrit съдържа фенилаланин

Това лекарство съдържа фенилаланин и може да бъде вредно за хора с фенилкетонурия (генетичен ензимен дефицит, който повишава отделянето на определено химично вещество (фенилкетон) в урината и може да доведе до нарушения на нервната система).

Retacrit съдържа натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

3. Как да използвате Retacrit

Лечението със Retacrit обикновено започва под медицинско наблюдение. Инжекциите могат да се поставят от лекар, обучена медицинска сестра, или друг медицински специалист.

В случай, че Retacrit се инжектира под кожата (подкожно) Вие също можете да си инжектирате разтвора сами, след като са Ви показали как се прави това. Винаги прилагайте това лекарство точно така, както Вашият лекар Ви е показал. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар.

Информация за дозата

Дозата, която получавате, е базирана на Вашето телесно тегло в килограми.

Вашият лекар ще проведе изследвания, напр. кръвни тестове, които ще му помогнат да определи, дали е необходимо да приемате Retacrit. Той/Тя ще изчисли правилната доза Retacrit, която да приемате, колко продължително да бъде лечението и по какъв начин да се въвежда лекарственият продукт. Тези решения ще се повлияят от това, какви са причините за анемията. Вашият лекар ще използва най-ниската ефективна доза за контрол на симптомите на анемията.

Ако не се повлиявате достатъчно от Retacrit, Вашият лекар ще провери дозата Ви и ще Ви информира ако трябва да се променят дозите на Retacrit.

Може да Ви бъдат дадени добавки, съдържащи желязо, преди и по време на лечението с Retacrit.

Приложение при пациенти с бъбречно заболяване

Retacrit трябва да се прилага или под кожата (подкожно), или като инжекция във вена или във венозен източник.

Приложение при възрастни пациенти на хемодиализа

Вашият лекар ще поддържа нивата на хемоглобина Ви между 10 и 12 g/dl (6,2 – 7,5 mmol/l).

Retacrit може да се приложи по време на диализната сесия или след като тя е приключила.

Препоръчаната начална доза Retacrit е 50 IU/kg (Международни единици за кг. телесна маса). Прилага се 3 пъти седмично. Ако разтворът се прилага във вена, той трябва да се инжектира в продължение на 1-5 минути.

В зависимост от това, как анемията реагира на лечението, дозата може да се коригира приблизително на всеки 4 седмици, докато състоянието се постави под контрол. Вашият лекар ще Ви предпише периодични кръвни тестове, за да се увери, че лекарството продължава да работи правилно. Когато състоянието Ви е вече под контрол, Вие ще започнете да приемате редовни дози Retacrit, 2 или 3 пъти седмично. Тези дози може да не са така високи, както дозите получени в началото на лечението.

Приложение при деца и юноши до 18 години на хемодиализа

При деца лекарят ще поддържа нивата на хемоглобина между 9,5 и 11 g/dl.

Retacrit трябва да се прилага след като пациентът е получил диализна сесия.

Дозата за деца и юноши е базирана на телесното тегло в килограми. Препоръчаната начална доза е 50 IU/kg. Тя се прилага три пъти седмично, чрез инжектиране във вена (в продължение на 1-5 минути).

В зависимост от това, как анемията реагира на лечението, дозата може да се коригира приблизително на всеки 4 седмици, докато състоянието се постави под контрол. Вашият лекар ще Ви предпише редовни кръвни тестове, за да установи дали това е постигнато.

Приложение при възрастни пациенти на перитонеална диализа

Вашият лекар ще поддържа нивата на хемоглобина Ви между 10 и 12 g/dl.

Препоръчаната начална доза е 50 IU/kg. Прилага се 2 пъти седмично.

В зависимост от това, как анемията реагира на лечението, дозата може да се регулира приблизително на всеки 4 седмици, докато състоянието се постави под контрол. Вашият лекар ще ви предпише периодични кръвни тестове, за да се увери, че лекарството продължава да работи правилно.

Приложение при пациенти с бъбречно заболяване, които не са на диализа

Препоръчваната начална доза е 50 IU/kg. Прилага се 3 пъти седмично.

Вашият лекар може да коригира началната доза, докато състояние Ви се постави под контрол. След като Вашето състояние е вече под контрол ще получавате редовна доза Retacrit (3 пъти седмично или, ако инжекциите Ви се прилагат подкожно, е възможно да се прилагат веднъж седмично или веднъж на всеки 2 седмици). Максималната доза не трябва да превишава 150 IU/kg 3 пъти седмично, 240 IU/kg (до максимум 20 000 IU) веднъж седмично или 480 IU/kg (до максимум 40 000 IU) веднъж на всеки две седмици.

Вашият лекар ще Ви предпише периодични кръвни тестове, за да се увери, че лекарството продължава да работи правилно.

Ако Вие сте на удължен интервал на дозиране (интервалът между дозите е по-дълъг от една седмица), възможно е да не можете да поддържате адекватни нива на хемоглобин и може да се наложи повишаване на дозата на Retacrit или на честотата на приложение.

Приложение при възрастни пациенти на химиотерапия

Вашият лекар може да започне лечение със Retacrit, ако стойностите на хемоглобина Ви са 10 g/dl или по-ниски.

След започване на лечението, Вашият лекар ще поддържа нивата на хемоглобина Ви между 10 и 12 g/dl.

Препоръчваната начална доза е 150 IU/kg. Прилага се 3 пъти седмично, чрез подкожно инжектиране. Като алтернативен вариант, Вашият лекар може да Ви препоръча начална доза от 450 IU/kg, веднъж седмично. Началната доза може да се коригира от лекаря, в зависимост от теглото Ви и това, как анемията реагира на лечението; ще получавате Retacrit до 1 месец след края на химиотерапията.

Приложение при пациенти, включени в програма за предварително депониране на автоложна кръв

Препоръчваната начална доза е 600 IU/kg. Прилага се 2 пъти седмично чрез инжектиране във вена. Ще приемате Retacrit в продължение на 3 седмици преди операцията. Освен това, за да се повиши ефективността на лекарството, ще приемате и добавки на желязо, преди и по време на цялото лечение със Retacrit.

Възрастни пациенти, планирани за голяма ортопедична (костна) операция

Доза от 600 IU/kg се прилага чрез инжектиране под кожата веднъж седмично за три седмици преди операцията и в деня на операцията. В случаите, когато се налага периода преди извършване на операцията да бъде съкратен, се прилага доза от 300 IU/kg дневно 10 дни преди операцията, в деня на операцията и 4 дни непосредствено след това. Ако кръвните изследвания в периода преди операцията показват твърде високо ниво на хемоглобин, лечението трябва да бъде прекратено.

Важно е също, нивото на желязо в кръвта Ви да бъде нормално по време на лечението с Retacrit. Ако е подходящо, Вие ще приемате желязо през устата, като е най-добре да започнете преди началото на лечението с Retacrit.

Информация за приложението

Предварително напълнената спринцовка е готова за употреба. Всяка спринцовка трябва да се използва само за едно инжектиране. Retacrit не трябва да се разклаща или смесва с други

течности.

Ако Retacrit се инжектира подкожно, количеството инжектирано във всяко едно място не трябва да превишава 1 ml. Подходящи места за инжектиране са горната част на бедрото и областта на корема, но далеч от пъпа. Променяйте мястото всеки ден.

Винаги следвайте следните инструкции при употреба на Retacrit:

1. Вземете една запечатана блистер-опаковка със спринцовка и преди употреба, я оставете да престои за няколко минути, докато достигне стайна температура. Това обикновено отнема от 15 до 30 минути. Не я разклащайте.
2. Извадете спринцовката от блистер-опаковката и проверете дали разтворът е бистър, безцветен и практически без каквито и да е видими частички
3. Внимателно отстранете предпазителя на иглата и изгонете въздуха от спринцовката и иглата, като държите спринцовката вертикално (с иглата нагоре) и внимателно натискате буталото нагоре.
4. Инжектирайте разтвора, както ви е показал преди това Вашия лекар. Ако не сте сигурни, трябва да проверите при Вашия лекар или фармацевт.

Не употребявайте Retacrit ако:

- запечатването на блистера е счупено или самата опаковка е повредена по какъвто и да е начин
- течността е оцветена или ако можете да видите плуващи частички в нея
- някаква течност е изтекла от предварително напълнената спринцовка или видимо се наблюдава конденз в запечатания блистер
- знаете или мислите, че опаковката е била замразена по случайност

Преминаване от инжектиране във вена към инжектиране под кожата (от интравенозна към подкожна инжекция)

След като Вашето състояние е вече под контрол, ще получавате редовни дози Retacrit. Вашият лекар може да прецени, че е по-добре за Вас да получавате Retacrit чрез инжектиране под кожата (подкожно), вместо във вена (интравенозно).

При тази смяна, дозата трябва да се запази същата. След това, Вашият лекар може да Ви предпише кръвни тестове за да прецени, дали дозата се нуждае от някаква корекция.

Инжектиране на Retacrit подкожно от самите Вас

Когато започва лечението, Retacrit обикновено се инжектира от лекар или друг медицински специалист. По-късно Вашият лекар може да предложи Вие или този, който се грижи за Вас да се научите как да си инжектирате самостоятелно Retacrit под кожата (подкожно).

- Не се опитвайте да си инжектирате сами лекарството, освен ако не сте били предварително обучени как да го правите от Вашия лекар или медицинска сестра.
- Винаги използвайте Retacrit точно така, както сте инструктирани от Вашия лекар или медицинска сестра.
- Използвайте Retacrit, само ако е бил съхраняван правилно (виж точка 5).
- Преди употреба оставете спринцовката Retacrit да престои докато достигне стайна температура. Това обикновено отнема между 15 и 30 минути.

Вземете само една доза Retacrit от всяка спринцовка.

Ако Retacrit се инжектира под кожата (подкожно), инжектираното количество обикновено не е

повече от един милилитър (1ml) за една инжекция.

Retacrit се прилага самостоятелно и не се смесва с други инжекционни разтвори.

Не разклащайте спринцовките Retacrit. Продължително енергично разклащане може да повреди продукта. Не го използвайте, ако продуктът е бил разклащан енергично.

Как да си поставите инжекция сами с помощта на предварително напълнена спринцовка

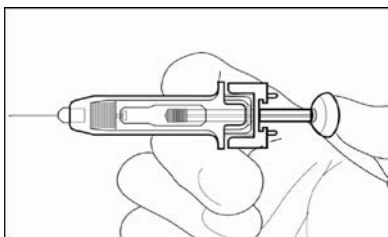
- Извадете спринцовката от хладилника. Течността трябва да достигне стайна температура. Не махайте защитната капачка от иглата на спринцовката докато не достигне стайна температура.
- Проверете спринцовката за да се уверите, че това е правилната доза, срокът на годност не е изтекъл, не е повредена и течността е бистра и не е замръзнала.
- Изберете място на инжектиране. Подходящи места за инжектиране са горната част на бедрата и корема, с изключение на областта около пъпа. Променяйте мястото на инжектиране всеки ден.
- Измийте ръцете си. Използвайте антисептичен тампон, за да дезинфекцирате мястото на инжектиране.
- Хванете предварително напълнената спринцовка за тялото на спринцовката, с покрита игла насочена нагоре.
- Не я хващайте при главата на буталото, за буталото или защитната капачка на иглата.
- Никога не дърпайте буталото назад.
- Не сваляйте защитната капачка от иглата на предварително напълнената спринцовка, докато не сте готови да си инжектирате Retacrit.
- Махнете защитната капачка от спринцовката като държите резервоара и издърпате внимателно капачката без да я въртите. Не натискайте буталото, не докосвайте иглата и не разклащайте спринцовката.
- Захванете кожна гънка между палеца и показалеца си. Не стискайте.
- Вкарайте иглата докрай. Вашият лекар или медицинска сестра са Ви показали как да го направите.
- Натискайте буталото с палец, докато инжектирате цялото количество течност. Натискайте бавно и равномерно, като продължавате да държите кожната гънка.
- Когато буталото е натиснато докрай, извадете иглата и пуснете кожата.
- Когато извадите иглата от кожата, може да има леко кървене на мястото на инжектиране. Това е нормално. Можете да притиснете антисептичен тампон за няколко секунди върху мястото на инжектиране.
- Изхвърлете използваната спринцовка в контейнер за остри предмети. Не се опитвайте да поставите обратно защитната капачка.
- Никога не поставяйте използваните спринцовки в контейнера за битови отпадъци.

Употреба на пасивен предпазител за игла UltraSafe

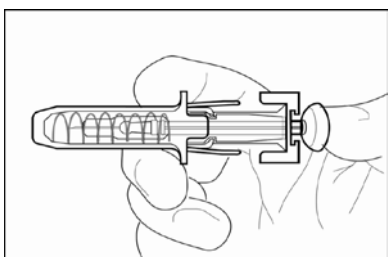
Предварително напълнената спринцовка може да има прикрепен предпазител за игла UltraSafe за защита от нараняване от иглата.

1. Направете инжекцията, като използвате техниката описана по-горе.

2. Натискайте буталото, като държите ръба с пръсти, до прилагане на цялата доза. Пасивният предпазител за игла НЯМА да се активира, докато не е приложена ЦЯЛАТА доза.



3. Извадете иглата от кожата, освободете буталото и позволете на спринцовката да се придвижи нагоре, докато иглата се обезопаси и заключи на място.



Ако сте използвали повече от необходимата доза Retacrit

Retacrit има широк диапазон на безопасност и нежелани лекарствени реакции, поради предозиране са малко вероятни. Трябва да уведомите незабавно лекаря или медицинската сестра, ако смятате, че твърде голяма доза Retacrit е била инжектирана.

Ако сте пропуснали да използвате Retacrit

Не прилагайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели употребата на Retacrit

Не прекратявайте лечението без да се консултирате с вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси относно употребата на този продукт, моля обърнете се към Вашия лекар.

4. Възможни нежелани реакции

Като всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки, че не всеки ги получава.

Ако получите главоболие, особено внезапно пронизващо наподобяващо мигрена главоболие или чувствате обърканост или имате припадъци, незабавно информирайте Вашия лекар. Това може да са предупредителни признаци на внезапно повишаване на кръвното налягане, което изисква спешно лечение.

Уведомете Вашия лекар или медицинска сестра незабавно, ако забележите някоя от нежеланите лекарствени реакции в този списък.

Много чести нежелани лекарствени реакции

Могат да засегнат повече от 1 на 10 човека, които употребяват Retacrit.

- Грипоподобни симптоми, главоболие, болки в ставите, усещане за слабост, уморяемост и

замаяност.

- При пациенти с бъбречно заболяване, които все още не са на диализа, е наблюдавана конгестия на дихателните пътища, като запушен нос и възпалено гърло.

Чести нежелани лекарствени реакции

Могат да засегнат до 1 на 10 човека, които употребяват Retacrit.

- Повишено кръвно налягане. Повишеното кръвно налягане може да изисква лечение с лекарствени продукти (или коригиране на лекарства, които вече приемате за високо кръвно налягане). Вашият лекар може да проследява редовно кръвното Ви налягане докато използвате Retacrit, особено в началото на лечението.
- Гръдни болки, задух, болезнено подуване на крака, като това може да са симптоми на кръвни съсиреци (белодробна емболия, тромбоза на дълбоките вени).
- Инсулт (недостатъчно кръвоснабдяване на мозъка, което може да доведе до неспособност да се движат един или повече крайници от едната страна на тялото, неспособност за разбиране или формулиране на реч, или неспособност за виждане от едната страна на зрителното поле).
- Кожен обрив и подуване около очите (оток), което може да е резултат от алергична реакция.
- Кръвен съсирек в изкуствен бъбрек.

Нечести нежелани лекарствени реакции

Могат да засегнат до 1 на 100 човека, които употребяват Retacrit.

- Мозъчни кръвоизливи.

Редки нежелани лекарствени реакции

Могат да засегнат до 1 на 1 000 човека, които употребяват Retacrit.

- Реакции на свръхчувствителност.

Много редки нежелани лекарствени реакции

Могат да засегнат до 1 на 10 000 човека, които употребяват Retacrit.

- Може да настъпи повишаване на нивото на малки кръвни клетки (наречени тромбоцити), които нормално участват в образуването на кръвни съсиреци. Вашият лекар ще ги следи.

Нежелани лекарствени реакции с неизвестна честота.

От наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата на тези нежелани лекарствени реакции.

- Подуване, главно в областта на клепачите и устните (оток на Квинке) и алергични реакции с наподобяващи на шок симптоми на изтръпване, зачервяване, сърбеж, горещи вълни и учестен пулс.
- Съдови и тромботични събития (кръвни съсиреци) в кръвоносните съдове, като нарушено кръвоснабдяване на мозъка, тромбоза на ретината, нарушено кръвоснабдяване на сърцето, сърдечен удар, артериална тромбоза, разширение на стената на кръвоносен съд (аневризма).
- Придобита аплазия на еритроцитите (ПАЕ). ПАЕ е съобщавана при пациенти, които са получавали месеци до години подкожно (инжектиране под кожата) приложен еритропоетин. ПАЕ означава неспособност за образуване на достатъчно червени кръвни клетки в костния мозък (вж. раздел „Предупреждения и предпазни мерки“).
- Сърбеж (пруритус).

Други нежелани реакции:

Пациенти с бъбречни заболявания

- Повишено кръвно налягане, което може да изисква лечение с лекарствени продукти или коригиране на дозите на лекарствените продукти, които вече приемате за повишено кръвно налягане. Вашият лекар може да проследява редовно кръвното Ви налягане докато използвате Retacrit, особено в началото на лечението.
- Запушване на връзката между артерията и вената (шънтова тромбоза) може да възникне, особено ако имате ниско кръвно налягане или има усложнения на артерио-венозната фистула. Вашият лекар може да провери шънта и да Ви предпише лекарствен продукт за предотвратяване на тромбоза.

Пациенти с рак

- Образуване на кръвни съсиреци (тромботични съдови събития) (вижте раздел “Предупреждения и предпазни мерки”).
- Повишаване на кръвното налягане. По тази причина нивото на хемоглобина и кръвното налягане трябва да се контролират.

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ RETACRIT

Съхранявайте на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Спринцовката може да се извади от хладилника и да се съхранява на стайна температура (но не по-висока от 25°C) еднократно за период най-много от 3 дни.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или контейнера за домашни отпадъци. Питайте Вашия фармацевт как да унищожите лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Retacrit

- Активното вещество е епоетин зета (произведено, чрез рекомбинантна ДНК технология, в клетъчна култура от яйчник на китайски хамстер)

Retacrit 000 IU/0,3 ml разтвор за инжектиране в предварително напълнена спринцовка

1 предварително напълнена спринцовка с 0,3 ml инжекционен разтвор съдържа 1 000 международни единици (IU) епоетин зета (рекомбинантен човешки еритропоетин). Разтворът съдържа 3 333 IU епоетин зета на милилитър (ml).

Retacrit 2 000 IU/0,6 ml разтвор за инжектиране в предварително напълнена спринцовка

1 предварително напълнена спринцовка с 0,6 ml инжекционен разтвор съдържа 2 000 международни единици (IU) епоетин зета (рекомбинантен човешки еритропоетин). Разтворът съдържа 3 333 IU епоетин зета на милилитър (ml).

Retacrit 3 000 IU/0,9 ml разтвор за инжектиране в предварително напълнена спринцовка

1 предварително напълнена спринцовка с 0,9 ml инжекционен разтвор съдържа 3 000 международни единици (IU) епоетин зета (рекомбинантен човешки еритропоетин). Разтворът съдържа 3 333 IU епоетин зета на милилитър (ml).

Retacrit 4 000 IU/0,4 ml разтвор за инжектиране в предварително напълнена спринцовка

1 предварително напълнена спринцовка с 0,4 ml инжекционен разтвор съдържа 4 000 международни единици (IU) епоетин зета (рекомбинантен човешки еритропоетин). Разтворът съдържа 10 000 IU епоетин зета на милилитър (ml).

Retacrit 5 000 IU/0,5 ml разтвор за инжектиране в предварително напълнена спринцовка

1 предварително напълнена спринцовка с 0,5 ml инжекционен разтвор съдържа 5 000 международни единици (IU) епоетин зета (рекомбинантен човешки еритропоетин). Разтворът съдържа 10 000 IU епоетин зета на милилитър (ml).

Retacrit 6 000 IU/0,6 ml разтвор за инжектиране в предварително напълнена спринцовка

1 предварително напълнена спринцовка с 0,6 ml инжекционен разтвор съдържа 6 000 международни единици (IU) епоетин зета (рекомбинантен човешки еритропоетин). Разтворът съдържа 10 000 IU епоетин зета на милилитър (ml).

Retacrit 8 000 IU/0,8 ml разтвор за инжектиране в предварително напълнена спринцовка

1 предварително напълнена спринцовка с 0,8 ml инжекционен разтвор съдържа 8 000 международни единици (IU) епоетин зета (рекомбинантен човешки еритропоетин). Разтворът съдържа 10 000 IU епоетин зета на милилитър (ml).

Retacrit 10 000 IU/1,0 ml разтвор за инжектиране в предварително напълнена спринцовка

1 предварително напълнена спринцовка с 1,0 ml инжекционен разтвор съдържа

10 000 международни единици (IU) епоетин зета (рекомбинантен човешки еритропоетин).
Разтворът съдържа 10 000 IU епоетин зета на милилитър (ml).

Retacrit 20 000 IU/0,5 ml разтвор за инжектиране в предварително напълнена спринцовка

1 предварително напълнена спринцовка с 0,5 ml инжекционен разтвор съдържа
20 000 международни единици (IU) епоетин зета (рекомбинантен човешки еритропоетин).
Разтворът съдържа 40 000 IU епоетин зета на милилитър (ml).

Retacrit 30 000 IU/0,75 ml разтвор за инжектиране в предварително напълнена спринцовка

1 предварително напълнена спринцовка с 0,75 ml инжекционен разтвор съдържа
30 000 международни единици (IU) епоетин зета (рекомбинантен човешки еритропоетин).
Разтворът съдържа 40 000 IU епоетин зета на милилитър (ml).

Retacrit 40 000 IU/1,0 ml разтвор за инжектиране в предварително напълнена спринцовка

1 предварително напълнена спринцовка с 1,0 ml инжекционен разтвор съдържа
40 000 международни единици (IU) епоетин зета (рекомбинантен човешки еритропоетин).
Разтворът съдържа 40 000 IU епоетин зета на милилитър (ml).

Другите съставки са натриев фосфат дихидрат, натриев дихидроген фосфат дихидрат, натриев хлорид, калциев хлорид дихидрат, полисорбат 20, глицин, левцин, изолевцин, треонин, глутаминова киселина, фенилаланин, вода за инжекции, натриев хидроксид (за коригиране на pH), хлороводородна киселина (за коригиране на pH).

Как изглежда Retacrit и какво съдържа опаковката

Retacrit е бистър и безцветен инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка с фиксирана инжекционна игла.

Предварително напълнената спринцовка съдържа между 0,3 и 1,0 ml разтвор, в зависимост от съдържанието на епоетин зета (вижте “Какво съдържа Retacrit”).

Една опаковка съдържа 1 или 4 или 6 предварително напълнени спринцовки с или без предпазител за иглата.

Групови опаковки, които съдържат 4 (4 опаковки по 1) или 6 (6 опаковки по 1) предварително напълнени спринцовки.

Притежател на Разрешението за употреба

Hospira UK Limited
Horizon
Honey Lane
Hurley
Maidenhead
SL6 6RJ
Великобритания

Производител

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18
D-61118 Bad Vilbel
Германия

HOSPIRA Enterprises B.V.
Randstad 22-11
1316 BN Almere
Нидерландия

За допълнителна информация относно този лекарствен продукт, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Hospira Benelux BVBA
Tél/Tel: + 32 3 231 90 09

България

Alvogen Pharma Bulgaria Ltd
Тел.: + 359 2 441 7136

Česká republika

Hospira UK Limited
Tel: + 44 (0) 1628 515500

Danmark

Hospira Nordic AB
Tlf: + 46 (0)8 672 85 00

Deutschland

Hospira Deutschland GmbH
Tel: + 49 (0) 89 43 77 77 0

Eesti

UAB Alvogen Baltics
Tel: + 370 5 2153088

Ελλάδα

Aenorasis S.A.
Τηλ: + 30 210 6136332

España

Hospira
Productos Farmacéuticos y Hospitalarios S.L.
Tel: + 34 914847100

France

Hospira France
Tél: + 33 (0) 140 83 82 00

Hrvatska

Hospira UK Ltd
Tel.: + 44 (0) 1628 515500

Ireland

Lietuva

UAB Alvogen Baltics
Tel: + 370 5 2153088

Luxembourg/Luxemburg

Hospira Benelux BVBA
Tél/Tel: + 32 3 231 90 09

Magyarország

Alvogen CEE Kft.
Tel.: + 361-476 0784

Malta

Hospira UK Limited
Tel: + 44 (0) 1628 515500

Nederland

Hospira Benelux BVBA
Tel: + 32 3 231 90 09

Norge

Hospira Nordic AB
Tlf: + 46 (0)8 672 85 00

Österreich

Hospira Austria GmbH
Tel: +43 (0)1 235 1 230

Polska

Alvogen Poland Sp. z.o.o.
Tel.: + 482 24609200

Portugal

Hospira Portugal Lda
Tel: + 351 214857434

România

Alvogen Romania SRL
Tel: + 40 21 351 0286

Slovenija

Hospira Ireland Sales Limited
Tel: + 353 (0) 1 2946494

Ísland

Hospira Nordic AB
Sími: + 46 (0)8 672 85 00

Italia

Hospira Italia Srl
Tel: + 39 0812405912

Κύπρος

Hospira UK Limited
Τηλ: + 44 (0) 1628 515500

Latvija

UAB Alvogen Baltics
Tel: + 370 5 2153088

Hospira UK Limited
Tel: + 44 (0) 1628 515500

Slovenská republika

Hospira UK Limited
Tel: + 44 (0) 1628 515500

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) 1628 515500

Дата на последно преразглеждане на листовката .

Подробна информация за това лекарство е на разположение на уеб сайта на Европейската Агенция по лекарствата (EMA): <http://www.ema.europa.eu>.