

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Retacrit 1 000 IU/0,3 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce  
Retacrit 2 000 IU/0,6 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce  
Retacrit 3 000 IU/0,9 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce  
Retacrit 4 000 IU/0,4 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce  
Retacrit 5 000 IU/0,5 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce  
Retacrit 6 000 IU/0,6 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce  
Retacrit 8 000 IU/0,8 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce  
Retacrit 10 000 IU/1 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce  
Retacrit 20 000 IU/0,5 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce  
Retacrit 30 000 IU/0,75 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce  
Retacrit 40 000 IU/1 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

#### Retacrit 1 000 IU/0,3 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

1 předplněná injekční stříkačka s 0,3 ml injekčního roztoku obsahuje 1 000 mezinárodních jednotek (International Units, IU) epoetinum zeta\* (rekombinantního lidského erythropoetinu). Roztok obsahuje epoetinum zeta 3 333 IU v 1 ml.

#### *Pomocná látka se známým účinkem*

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 0,15 mg fenylalaninu.

#### Retacrit 2 000 IU/0,6 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

1 předplněná injekční stříkačka s 0,6 ml injekčního roztoku obsahuje 2 000 mezinárodních jednotek (International Units IU) epoetinum zeta\* (rekombinantního lidského erythropoetinu). Roztok obsahuje epoetinum zeta 3 333 IU v 1 ml.

#### *Pomocná látka se známým účinkem*

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 0,30 mg fenylalaninu.

#### Retacrit 3 000 IU/0,9 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

1 předplněná injekční stříkačka s 0,9 ml injekčního roztoku obsahuje 3 000 mezinárodních jednotek (International Units IU) epoetinum zeta\* (rekombinantního lidského erythropoetinu). Roztok obsahuje epoetinum zeta 3 333 IU v 1 ml.

#### *Pomocná látka se známým účinkem*

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 0,45 mg fenylalaninu.

#### Retacrit 4 000 IU/0,4 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

1 předplněná injekční stříkačka s 0,4 ml injekčního roztoku obsahuje 4 000 mezinárodních jednotek (International Units IU) epoetinum zeta\* (rekombinantního lidského erythropoetinu). Roztok obsahuje epoetinum zeta 10 000 IU v 1 ml.

#### *Pomocná látka se známým účinkem*

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 0,20 mg fenylalaninu.

#### Retacrit 5 000 IU/0,5 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

1 předplněná injekční stříkačka s 0,5 ml injekčního roztoku obsahuje 5 000 mezinárodních jednotek (International Units IU) epoetinum zeta\* (rekombinantního lidského erythropoetinu). Roztok obsahuje epoetinum zeta 10 000 IU v 1 ml.

#### *Pomocná látka se známým účinkem*

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 0,25 mg fenylalaninu.

Retacrit 6 000 IU/0,6 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

1 předplněná injekční stříkačka s 0,6 ml injekčního roztoku obsahuje 6 000 mezinárodních jednotek (International Units IU) epoetinum zeta\* (rekombinantního lidského erythropoetinu). Roztok obsahuje epoetinum zeta 10 000 IU v 1 ml.

*Pomocná látka se známým účinkem* \_

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 0,30 mg fenylalaninu.

Retacrit 8 000 IU/0,8 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

1 předplněná injekční stříkačka s 0,8 ml injekčního roztoku obsahuje 8 000 mezinárodních jednotek (International Units IU) epoetinum zeta\* (rekombinantního lidského erythropoetinu). Roztok obsahuje epoetinum zeta 10 000 IU v 1 ml.

*Pomocná látka se známým účinkem* \_

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 0,40 mg fenylalaninu.

Retacrit 10 000 IU/1 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

1 předplněná injekční stříkačka s 1,0 ml injekčního roztoku obsahuje 10 000 mezinárodních jednotek (International Units IU) epoetinum zeta\* (rekombinantního lidského erythropoetinu). Roztok obsahuje epoetinum zeta 10 000 IU v 1 ml.

*Pomocná látka se známým účinkem* \_

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 0,50 mg fenylalaninu.

Retacrit 20 000 IU/0,5 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

1 předplněná injekční stříkačka s 0,5 ml injekčního roztoku obsahuje 20 000 mezinárodních jednotek (International Units IU) epoetinum zeta\* (rekombinantního lidského erythropoetinu). Roztok obsahuje epoetinum zeta 40 000 IU v 1 ml.

*Pomocná látka se známým účinkem* \_

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 0,25 mg fenylalaninu.

Retacrit 30 000 IU/0,75 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

1 předplněná injekční stříkačka s 0,75 ml injekčního roztoku obsahuje 30 000 mezinárodních jednotek (International Units IU) epoetinum zeta\* (rekombinantního lidského erythropoetinu). Roztok obsahuje epoetinum zeta 40 000 IU v 1 ml.

*Pomocná látka se známým účinkem* \_

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 0,38 mg fenylalaninu.

Retacrit 40 000 IU/1 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

1 předplněná injekční stříkačka s 1 ml injekčního roztoku obsahuje 40 000 mezinárodních jednotek (International Units IU) epoetinum zeta\* (rekombinantního lidského erythropoetinu). Roztok obsahuje epoetinum zeta 40 000 IU v 1 ml.

*Pomocná látka se známým účinkem* \_

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 0,50 mg fenylalaninu.

\*Vyrobeno rekombinantní technologií DNA v buněčné řadě vaječníku čínského křečička.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### **3. LÉKOVÁ FORMA**

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce.

Čirý, bezbarvý roztok.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

- Léčba symptomatické anémie spojené s chronickým renálním selháním (CHRS) u dospělých a pediatrických pacientů:
  - Léčba anémie spojené s chronickým renálním selháním u dospělých a pediatrických pacientů na hemodialýze a dospělých pacientů na peritoneální dialýze (viz bod 4.4).
  - Léčba těžké anémie ledvinového původu doprovázené klinickými příznaky u dospělých pacientů s renální nedostatečností, kteří ještě nepodstupují dialýzu (viz bod 4.4).
- Léčba anémie a snížení nutnosti transfuze u dospělých pacientů podstupujících chemoterapii pro solidní nádory, maligní lymfom nebo mnohočetný myelom, pokud je u nich transfuze vzhledem k celkovému zdravotnímu stavu riziková (např. kardiovaskulární stav, anémie existující již před začátkem chemoterapie).
- Retacrit lze použít ke zvýšení výnosu u pacientů v programu přípravy autologní krevní transfuze. Použití v této indikaci se musí zvážit s ohledem na zaznamenané riziko tromboembolických příhod. Léčba by se měla podávat pouze pacientům se středně těžkou anémií (bez nedostatku železa), nejsou-li k dispozici procedury šetřící krev nebo jsou-li nedostatečné, pokud plánovaný velký chirurgický zákrok vyžaduje velké množství krve (4 a více jednotek pro ženy nebo 5 a více jednotek pro muže).
- Retacrit lze použít ke snížení počtu alogenních krevních transfuzí u dospělých pacientů bez nedostatku železa před velkým plánovaným ortopedickým zákrokem, u kterých se předpokládá vysoké riziko komplikací spojených s transfuzí. Použití by mělo být omezeno na pacienty se středně těžkou anémií (např. Hb 10-13 g/dl), kteří neměli možnost přípravy autologní krevní transfuze a u kterých se očekává středně významná ztráta krve (900 až 1 800 ml).
- Retacrit lze použít ke zvýšení koncentrace hemoglobinu při léčbě symptomatické anémie (koncentrace hemoglobinu  $\leq 10$  g/dl) u dospělých s primárním myelodysplastickým syndromem (MDS) s nízkým nebo středním I rizikem, kteří mají nízkou sérovou hladinu erythropoetinu ( $< 200$  mU/ml).

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu přípravkem Retacrit je třeba zahájit pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s léčbou pacientů s výše uvedenými indikacemi.

#### *Dávkování*

#### *Léčba symptomatické anémie u dospělých a pediatrických pacientů s chronickým renálním selháním:*

Retacrit se podává subkutánně nebo intravenózně.

Cílová koncentrace hemoglobinu je 10 až 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l), s výjimkou pediatrických pacientů, u nichž by koncentrace hemoglobinu měla být mezi 9,5 a 11 g/dl (5,9-6,8 mmol/l). Horní mez cílové koncentrace hemoglobinu by neměla být překročena.

Příznaky a následky anémie se mohou lišit v závislosti na věku, pohlaví a celkových obtížích způsobených onemocněním; průběh léčby a stav jednotlivých pacientů musí hodnotit lékař. Přípravek Retacrit by měl být podáván buď subkutánně nebo intravenózně za účelem zvýšení hladiny hemoglobinu ne více, než na 12 g/dl (7,5 mmol/l). Vzhledem k variabilitě u každého pacienta je možné občas pozorovat jednotlivé hladiny hemoglobinu vyšší nebo nižší, než je požadovaná hladina hemoglobinu. Variabilita hemoglobinu by měla být řešena prostřednictvím úpravy dávky s ohledem na cílové rozmezí hemoglobinu 10 g/dl (6,2 mmol/l) až 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Je třeba se vyhnout dlouhodobé hladině hemoglobinu vyšší než 12 g/dl. Postup, pro vhodnou úpravu dávky v případě, kdy je pozorována hladina hemoglobinu vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l), je popsán

níže. Je třeba zabránit zvýšení hladiny hemoglobinu o více než 2 g/dl (1,25 mmol/l) v průběhu čtyř týdnů. Pokud k tomu dojde, je třeba provést odpovídající úpravu dávky tak, jak je popsáno.

Pacienti mají být důkladně monitorováni, aby byla zajištěna adekvátní kontrola příznaků anémie při použití nejnižší účinné vyzkoušené dávky přípravku Retacrit a udržení koncentrace hemoglobinu pod nebo na 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Opatrnosti je třeba při zvyšování dávek Retacritu u pacientů s chronickým renálním selháním. U pacientů se slabou odpovědí hemoglobinu na Retacrit, mají být zvážena alternativní vysvětlení pro tuto slabou odpověď (viz body 4.4 a 5.1).

U pacientů s chronickým renálním selháním a klinicky prokázanou ischemickou chorobou srdeční nebo městnavým srdečním selháním by při udržování koncentrace hemoglobinu neměl být překročen horní limit cílové koncentrace hemoglobinu.

### Dospělí pacienti na hemodialýze

Retacrit se podává buď subkutánně nebo intravenózně.

Léčba je rozdělena do dvou etap:

1. Korekční fáze: 50 IU/kg 3krát týdně. Je-li nutná dávka upravena, měla by se tato úprava provádět postupně po dobu alespoň čtyř týdnů. V jednotlivých krocích této úpravy by se dávka měla zvyšovat nebo snižovat o 25 IU/kg 3krát týdně.
2. Udržovací fáze: Úprava dávky za účelem udržení hodnot hemoglobinu (Hb) na požadované úrovni: Hb od 10 do 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l). Celková doporučená týdenní dávka je 75 až 300 IU/kg.

Podle dostupných klinických údajů může být u pacientů s velice nízkou počáteční hodnotou hemoglobinu (< 6 g/dl nebo < 3,75 mmol/l) nutné použít vyšších udržovacích dávek než u pacientů, jejichž počáteční anémie je méně závažná (Hb > 8 g/dl nebo > 5 mmol/l).

### Pediatričtí pacienti na hemodialýze

Léčba je rozdělena do dvou etap:

1. Korekční fáze: 50 IU/kg 3krát týdně intravenózně. Je-li nutná dávka upravena, měla by se tato úprava provádět postupně v krocích o 25 IU/kg 3krát týdně v intervalech alespoň 4 týdnů, dokud nebude dosaženo požadovaného cíle.
2. Udržovací fáze: Úprava dávky za účelem udržení hodnot hemoglobinu (Hb) na požadované úrovni: Hb od 9,5 do 11 g/dl (5,9-6,8 mmol/l).

Děti a dospívající s tělesnou hmotností do 30 kg vyžadují obvykle vyšší udržovací dávky než děti s tělesnou hmotností vyšší než 30 kg a dospělí. Následující udržovací dávky byly například zaznamenány v klinických studiích po 6 měsících léčby.

Hmotnost (kg)	Dávka (IU/kg 3krát týdně)	
	Střední hodnota	Obvyklá udržovací dávka
< 10	100	75-150
10-30	75	60-150
> 30	33	30-100

Podle dostupných klinických údajů může být u pacientů s velice nízkou počáteční hodnotou hemoglobinu (< 6,8 g/dl nebo < 4,25 mmol/l) nutné použít vyšších udržovacích dávek než u pacientů, jejichž počáteční hodnota hemoglobinu je vyšší (Hb > 6,8 g/dl nebo > 4,25 mmol/l).

### *Dospělí pacienti na peritoneální dialýze*

Retacrit se podává buď subkutánně nebo intravenózně. Léčba je rozdělena do dvou etap:

1. Korekční fáze: Počáteční dávka 50 IU/kg 2krát týdně.

2. Udržovací fáze: Úprava dávky za účelem udržení hodnot hemoglobinu (Hb) na požadované úrovni: (Hb od 10 do 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l). Udržovací dávka od 25 do 50 IU/kg 2krát týdně ve 2 stejných dávkách.

#### *Dospělí pacienti s renální insuficiencí, ale dosud bez dialýzy*

Retacrit se podává buď subkutánně nebo intravenózně. Léčba je rozdělena do dvou etap:

1. Korekční fáze: Počáteční dávka 50 IU/kg 3krát týdně; poté v případě potřeby zvyšování dávky po 25 IU/kg (3krát týdně), dokud nebude dosaženo požadovaného cíle (nutno provádět postupně po dobu alespoň čtyř týdnů).
2. Udržovací fáze: Během udržovací fáze lze Retacrit podávat 3krát týdně, nebo v případě subkutánního podání jednou týdně nebo jednou za 2 týdny. Je nutné provést vhodnou úpravu dávky a intervalů dávkování za účelem udržení hodnot hemoglobinu (Hb) na požadované úrovni: Hb od 10 do 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l). Prodloužení intervalu dávkování může vyžadovat zvýšení dávky.

Maximální dávkování by nemělo překročit 150 IU/kg 3krát týdně, 240 IU/kg (až maximálně 20 000 IU) jednou týdně nebo 480 IU/kg (až maximálně 40 000 IU) jednou za 2 týdny.

#### Léčba pacientů s anémií indukovanou chemoterapií

Přípravek Retacrit se pacientům s anémií (např. koncentrace hemoglobinu  $\leq 10$  g/dl (6,2 mmol/l)) podává subkutánně. Příznaky a následky anémie se mohou lišit v závislosti na věku, pohlaví a celkových obtížích způsobených chorobou; průběh léčby a stav jednotlivých pacientů musí hodnotit lékař.

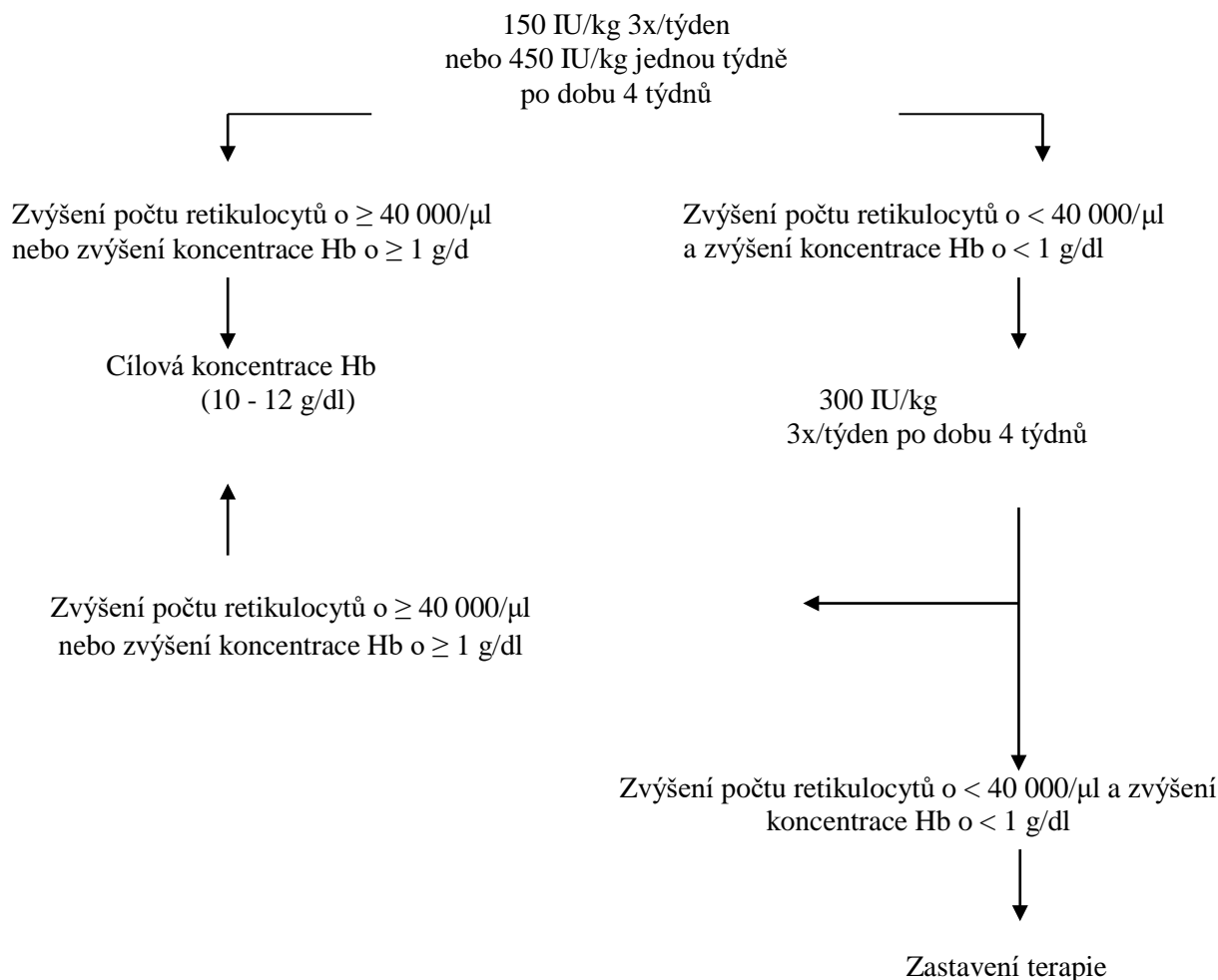
Vzhledem k variabilitě u každého pacienta je možné občas pozorovat jednotlivé hladiny hemoglobinu vyšší nebo nižší, než je požadovaná hladina hemoglobinu. Variabilita hemoglobinu by měla být řešena prostřednictvím úpravy dávky s ohledem na cílové rozmezí hemoglobinu 10 g/dl (6,2 mmol/l) až 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je třeba se vyhnout dlouhodobé hladině hemoglobinu vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l). Postup, pro vhodnou úpravu dávky v případě, kdy je pozorována hladina hemoglobinu vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l), je popsán níže.

Pacienti by měli být důkladně monitorováni, aby byla zajištěna adekvátní kontrola příznaků anémie při použití nejnižší vyzkoušené dávky přípravku Retacrit.

Léčba přípravkem Retacrit by měla pokračovat až do uplynutí jednoho měsíce po skončení chemoterapie. Počáteční dávka je 150 IU/kg podávaná subkutánně 3krát týdně. Alternativně lze přípravek Retacrit podávat s počáteční dávkou 450 IU/kg subkutánně jednou týdně.

Zvýšil-li se hemoglobin alespoň o 1 g/dl (0,62 mmol/l) nebo počet retikulocytů o  $\geq 40\,000$  buněk/ $\mu$ l nad počáteční hodnotu po 4 týdnech léčby, měla by dávka zůstat na 150 IU/kg 3krát týdně nebo 450 IU/kg jednou týdně. Zvýšil-li se hemoglobin o  $<1$  g/dl (0,62 mmol/l) a počet retikulocytů o  $< 40\,000$  buněk/ $\mu$ l nad počáteční hodnotu, je třeba zvýšit dávku na 300 IU/kg 3krát týdně. Pokud se po dalších 4 týdnech léčby dávkou 300 IU/kg 3krát týdně zvýšil hemoglobin o  $\geq 1$  g/dl (0,62 mmol/l) nebo počet retikulocytů o  $\geq 40\,000$  buněk/ $\mu$ l, měla by dávka zůstat na úrovni 300 IU/kg 3krát týdně. Pokud se ale hemoglobin zvýšil o  $<1$  g/dl (0,62 mmol/l) a počet retikulocytů o  $< 40\,000$  buněk/ $\mu$ l nad počáteční hodnotu, je odpověď na léčbu nepravděpodobná a léčba by se měla přerušit.

Doporučený režim dávkování je popsán v následujícím diagramu:



Jakmile se dosáhne terapeutického cíle pro jednotlivého pacienta, dávka by se měla snížit o 25 až 50 %, aby byla tato hladina hemoglobinu udržena. Je třeba zvážit vhodné titrování dávky.

#### Úprava dávky

Je-li rychlost nárůstu hemoglobinu > 2 g/dl (> 1,25 mmol/l) za měsíc, měla by se dávka přípravku Retacrit snížit o 25-50 %. Překročí-li hladina hemoglobinu 12 g/dl (7,5 mmol/l), je třeba léčbu přerušit, dokud hladina neklesne na 12 g/dl (7,5 mmol/l) nebo nižší a poté léčbu přípravkem Retacrit opět obnovit s dávkou o 25 % nižší, než byla předchozí dávka.

#### Léčba dospělých chirurgických pacientů, kteří si připravili autologní krevní transfuzi

Přípravek Retacrit se podává intravenózně.

V období přípravy autologní krevní transfuze by se měl přípravek Retacrit podávat vždy po skončení odběru.

Mírně anemičtí pacienti (hematokrit 33-39 %), u kterých je nutné předzásobení  $\geq 4$  jednotkami krve, by měli být léčeni přípravkem Retacrit podávaným v dávce 600 IU/kg tělesné hmotnosti 2krát týdně po dobu 3 týdnů před chirurgickým zákrokem.

Všem pacientům léčeným přípravkem Retacrit by měla být podávána odpovídající suplementace železa (např. 200 mg elementárního železa perorálně jednou denně) po celou dobu léčby. Suplementace železa by měla začít co nejdříve, i několik týdnů před zahájením autologních odběrů, aby se před zahájením léčby přípravkem Retacrit dosáhlo vysokých zásob železa.

### Léčba dospělých pacientů, kteří mají podstoupit velkou plánovanou ortopedickou operaci

Retacrit se podává subkutánně.

Má být podávána dávka 600 IU/kg tělesné hmotnosti 1x týdně, po dobu tří týdnů před operačním výkonem (21, 14 a 7 dnů před výkonem), a v den výkonu (den 0). V případech, kdy je z lékařského hlediska nutné zkrátit čas před výkonem na méně než tři týdny, by měla být denně podávána dávka 300 IU/kg tělesné hmotnosti po dobu 10 po sobě jdoucích dní před výkonem, v den výkonu a po dobu čtyř dnů bezprostředně po výkonu. Pokud v průběhu předoperačních vyšetření dosáhne koncentrace hemoglobinu hodnoty 15 g/dl nebo vyšší, podávání přípravku Retacrit by mělo být ukončeno a další dávky by se neměly podávat.

Před zahájením podávání přípravku Retacrit musí být případný nedostatek železa korigován/léčen. Navíc by všem pacientům měla být v průběhu léčby přípravkem Retacrit podávána odpovídající suplementace železa (např. 200 mg železa denně perorálně). Se suplementací železa by se mělo dle možnosti začít před zahájením léčby přípravkem Retacrit, aby se dosáhlo potřebné zásoby železa.

### Léčba dospělých pacientů s MDS s nízkým nebo středním I rizikem

Retacrit se podává subkutánně.

Retacrit se podává pacientům se symptomatickou anémií (např. koncentrace hemoglobinu  $\leq 10$  g/dl (6,2 mmol/l)).

Doporučená počáteční dávka přípravku Retacrit je 450 IU/kg (maximální celková dávka je 40 000 IU). Podává se subkutánně jednou týdně tak, aby mezi jednotlivými dávkami byl odstup minimálně 5 dní.

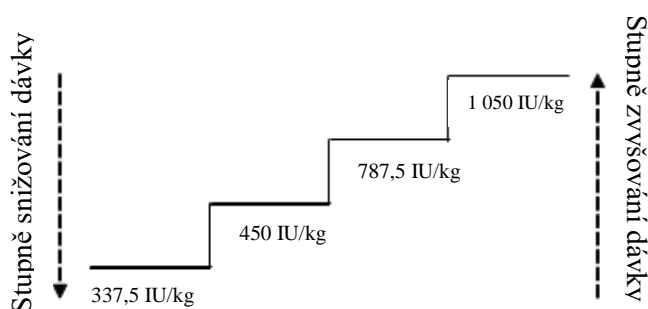
Dávku je třeba upravit vhodným způsobem tak, aby se koncentrace hemoglobinu udržela v cílovém rozmezí 10 g/dl až 12 g/dl (6,2 až 7,5 mmol/l). Po 8 až 12 týdnech od zahájení léčby se doporučuje vyhodnotit počáteční erytroidní odpověď. Zvýšení a snížení dávky se provádí postupně po jednotlivých dávkovacích stupních (viz diagram níže). Je třeba zabránit koncentracím hemoglobinu vyšším než 12 g/dl (7,5 mmol/l).

#### *Zvyšování dávky*

Dávka nemá překročit maximální hodnotu 1 050 IU/kg (celkovou dávku 80 000 IU) za týden. Pokud pacient přestává odpovídat na léčbu nebo koncentrace hemoglobinu klesne po snížení dávky o  $\geq 1$  g/dl, dávku je třeba navýšit o jeden dávkovací stupeň. Mezi zvýšením dávek musí být odstup nejméně 4 týdny.

#### *Udržení a snížení dávky*

Podávání epoetinu zeta se má pozastavit, jestliže koncentrace hemoglobinu překročí 12 g/dl (7,5 mmol/l). Dosáhne-li hladina hemoglobinu  $< 11$  g/dl, lze obnovit dávkování ve stejné výši nebo o jeden dávkovací stupeň nižší (dle uvážení lékaře). Pokud dojde k rychlému zvýšení koncentrace ( $> 2$  g/dl během 4 týdnů), je třeba zvážit snížení dávky o jeden dávkovací stupeň.



Príznaky a následky anémie se mohou lišit v závislosti na věku, pohlaví pacienta a dalších komorbiditách; je zapotřebí, aby lékař individuálně u každého pacienta zhodnotil klinický stav a

průběh onemocnění.

### Způsob podání

#### Intravenózní injekce

Dávka se podává po dobu alespoň 1-5 minut, v závislosti na celkové dávce. U pacientů na hemodialýze lze podat bolusovou injekci během samotné dialýzy přes vhodný žilní vstup dialyzační linky. Alternativně lze injekci podat na konci samotné dialýzy hadičkou zavedené dialyzační jehly do pístěle; poté by mělo následovat 10 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) k vypláchnutí hadičky a zajištění uspokojivé aplikace léčivého přípravku do krevního oběhu.

U pacientů, kteří reagují na léčbu chřipce podobnými příznaky, je lepší provádět aplikaci pomaleji.

Přípravek Retacrit se nesmí podávat intravenózní infuzí.

Přípravek Retacrit nesmí být mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky (viz bod 6.2).

#### Subkutánní injekce

Obecně by se v jednom místě vpichu neměl překročit maximální objem 1 ml. V případě větších objemů by se pro injekci mělo zvolit více než jedno místo aplikace.

Injekce se podávají do končetin nebo přední břišní stěny.

Instrukce o zacházení s léčivým přípravkem před podáním jsou uvedeny v bodě 6.6.

### **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 tohoto přípravku.
- Pacientům, u nichž se po léčbě jakýmkoli erytropoetinem rozvine čistá aplázie červené krevní řady (PRCA), se Retacrit ani žádný jiný erytropoetin nesmí podávat (viz bod 4.4).
- Nekontrolovaná hypertenze.
- V indikaci „zvýšení výnosu u pacientů v programu přípravy autologní krevní transfuze“: infarkt myokardu nebo cévní mozková příhoda v průběhu měsíce před léčbou, nestabilní angina pectoris, zvýšené riziko vzniku hluboké žilní trombózy, jako např. žilní tromboembolická choroba v anamnéze.
- V indikaci k velké plánované ortopedické operaci: závažné onemocnění koronárních arterií, periferních arterií, karotid, nebo cerebrovaskulární onemocnění, včetně pacientů, kteří nedávno prodělali infarkt myokardu nebo cévní mozkovou příhodu.
- Pacienti, kterým není možno z jakéhokoli důvodu podávat adekvátní antitrombotickou profylaxi.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Obecné informace

Při léčbě přípravkem Retacrit může, stejně jako u všech pacientů používajících erytropoetin, dojít ke zvýšení krevního tlaku. Krevní tlak je třeba pečlivě sledovat a odpovídajícím způsobem upravovat u všech pacientů, kteří ještě nemají zkušenosti s léčbou epoetinem, a to před zahájením léčby přípravkem Retacrit, na jejím začátku i v jejím průběhu. Může být nutné zavést nebo zvýšit léčbu antihypertenzivy. Nelze-li krevní tlak dostat pod kontrolu, měla by se léčba přípravkem Retacrit přerušit.

Přípravek Retacrit by se měl používat s opatrností také v případě epilepsie nebo chronického jaterního selhání.

Během léčby erytropoetinem může dojít k mírnému, na dávce závislému nárůstu počtu krevních destiček, který však zůstává v rozmezí normálních hodnot. V dalším průběhu léčby tento nárůst odezní. Během prvních 8 týdnů léčby se doporučuje počet krevních destiček pravidelně sledovat.



Před zahájením léčby přípravkem Retacrit a v jejím průběhu je třeba vzít v úvahu také veškeré další příčiny anémie (nedostatek železa, hemolýzu, ztrátu krve, nedostatek vitamínu B12 nebo folátů) a léčit je. Ve většině případů poklesnou hodnoty feritinu v séru současně se zvýšením hodnot hematokritu. Aby byla zajištěna optimální odpověď na erythropoetin, je třeba zajistit adekvátní zásoby železa:

- u pacientů s chronickým renálním selháním, jejichž hladina feritinu v séru je nižší než 100 ng/ml, se doporučuje doplňování železa, např. 200-300 mg/denně perorálně (100-200 mg/denně u pediatrických pacientů);
- u všech pacientů s nádorovým onemocněním, jejichž saturace transferinu je nižší než 20%, se doporučuje perorální substituce železa 200-300 mg/denně.

Všechny tyto doplňkové faktory anémie by se měly pečlivě zvážit také při rozhodování o zvýšení dávky erythropoetinu u pacientů s nádorovým onemocněním.

Paradoxní snížení hemoglobinu a vznik těžké anémie doprovázený nízkým počtem retikulocytů by mělo být důvodem k okamžitému přerušení léčby epoetinem a provedení testů na přítomnost protilátek proti erythropoetinu. Tyto případy byly hlášeny u pacientů s hepatitidou C při současném používání epoetinu s interferonem a ribavirinem. Epoetiny nejsou schváleny k léčbě anémie doprovázené hepatitidou typu C.

Aby se zlepšila sledovatelnost přípravků stimulujících tvorbu erytrocytů (ESA), měl by se název předepsaného přípravku stimulujícího tvorbu erytrocytů (ESA) zřetelně zaznamenat (uvést) v pacientově složce.

Během přípravy pacienta před samotným chirurgickým zákrokem by se měla vždy dodržovat správná praxe nakládání s krví.

#### Pacienti, kteří mají podstoupit velkou plánovanou ortopedickou operaci

U pacientů, u nichž je plánována velká ortopedická operace, je zapotřebí zjistit příčinu anémie a pokud možno ji léčit před zahájením léčby přípravkem Retacrit.

U těchto pacientů existuje riziko trombotických příhod, a proto je u této skupiny pacientů zapotřebí tuto možnost pečlivě zvážit oproti očekávanému přínosu léčby.

Pacientům, zejména pacientům s kardiovaskulárním onemocněním v anamnéze, musí být podávána adekvátní antitrombotická profylaxe, neboť u pacientů podstupujících chirurgické výkony se mohou vyskytnout trombotické a vaskulární příhody. Dále je zapotřebí dbát zvýšené opatrnosti u pacientů s predispozicí rozvoje hluboké žilní trombózy. U pacientů s výchozí koncentrací hemoglobinu > 13 g/dl nelze navíc vyloučit zvýšené riziko pooperačních trombotických a vaskulárních příhod ve spojitosti s léčbou přípravkem Retacrit. Z těchto důvodů by tento přípravek neměl být podáván pacientům s výchozí koncentrací hemoglobinu > 13 g/dl.

#### Pacienti s chronickým renálním selháním

##### Koncentrace hemoglobinu

U pacientů s chronickým renálním selháním by neměla udržovaná koncentrace hemoglobinu překročit horní mez cílové koncentrace hemoglobinu, která je doporučena v bodě 4.2. V klinických studiích bylo pozorováno zvýšení rizika úmrtí, závažných kardiovaskulárních příhod nebo cerebrovaskulárních příhod včetně cévní mozkové příhody při podávání ESA k zajištění cílové hladiny hemoglobinu vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrolované klinické studie neprokázaly významnější přínos, který by souvisel s podáváním epoetinu, pokud je koncentrace hemoglobinu zvýšena nad hladinu, která je nutná ke kontrole příznaků anémie a pro předejití krevní tranfúze.

Hladina hemoglobinu by se měla pravidelně měřit, dokud nebude dosaženo stabilní úrovně, a v pravidelných intervalech i poté. Rychlost nárůstu hemoglobinu by měla být přibližně 1 g/dl (0,62 mmol/l) za měsíc a neměla by překročit 2 g/dl (1,25 mmol/l) za měsíc, aby se minimalizovalo riziko rozvoje či zhoršení hypertenze.

Pacienti s chronickým selháním ledvin léčení přípravkem Retacrit podávaným subkutánně by měli být pravidelně sledováni, aby se zjistil pokles účinnosti, který se projeví jako chybějící nebo snížená odpověď na léčbu Retacritem u pacientů, kteří dříve na tuto terapii reagovali. Toto je charakterizováno trvalým poklesem hemoglobinu i přes zvýšení dávky Retacritu.

U některých pacientů s delším intervalem dávkování (delším než jednou týdně) epoetinu se může stát, že se hladiny hemoglobinu neudrží na adekvátní úrovni (viz bod 5.1), a může u nich být nutné zvýšení dávky epoetinu. Hladiny hemoglobinu je třeba pravidelně sledovat.

Opatrnosti je třeba při zvyšování dávek Retacritu u pacientů s chronickým renálním selháním, protože vysoké kumulující se dávky epoetinu mohou být spojeny se zvýšeným rizikem mortality, závažnými kardiovaskulárními a cerebrovaskulárními příhodami. U pacientů se slabou odpovědí hemoglobin na epoetiny mají být zvážena alternativní vysvětlení pro tuto slabou odpověď (viz body 4.4 a 5.1).

Žádná odpověď na léčbu erytropoetinem by měla vést k urychlenému hledání příčinných faktorů. Jedná se např. o nedostatek železa, folátů nebo vitamínu B<sub>12</sub>, intoxikaci hliníkem, přidružené infekce, zánětlivé nebo traumatické příhody, skrytou ztrátu krve, hemolýzu a fibrózu kostní dřeně jakéhokoli původu.

Případy PRCA způsobené neutralizujícími protilátkami byly u pacientů trpících chronickým renálním selháním, kterým byl erythropoetin podáván subkutánně, hlášeny velice zřídka. U pacientů s náhlým vznikem nedostatečné účinnosti, která se definuje jako pokles hemoglobinu (1-2 g/dl za měsíc) se zvýšenou nutností transfuze, je třeba stanovit počet retikulocytů a vyšetřit obvyklé příčiny takové nedostatečné odpovědi (např. nedostatek železa, folátů, vitamínu B<sub>12</sub>, intoxikace hliníkem, infekce nebo zánět, ztráta krve a hemolýza). Nepodaří-li se identifikovat žádnou příčinu, je třeba pro potřeby diagnózy PRCA zvážit vyšetření kostní dřeně.

V případě diagnózy PRCA je třeba léčbu přípravkem Retacrit okamžitě přerušit a zvážit provedení testů na protilátky proti erytropoetinu. Pacienti by neměli přecházet na jiný léčivý přípravek, protože protilátky proti erytropoetinu reagují zkříženě s jiným erytropoetiny. Je třeba vyloučit další příčiny čisté aplázie červené krevní řady a nasadit odpovídající léčbu.

Doporučuje se pravidelně sledovat počet retikulocytů za účelem zjištění možného výskytu nedostatečné účinnosti u pacientů s chronickým renálním selháním.

V ojedinělých případech byla pozorována hyperkalémie. U pacientů s chronickým renálním selháním může korekce anémie vést ke zvýšené chuti k jídlu a příjmu draslíku a proteinů. Je možné, že bude nutné pravidelně upravovat předepsanou dialýzu, aby se močovina, kreatinin a draslík udržely v požadovaném rozsahu. U pacientů s chronickým renálním selháním by se měly sledovat elektrolyty v séru. V případě zjištění zvýšené (nebo zvyšující se) hladiny draslíku v séru je třeba zvážit zastavení podávání erytropoetinu, dokud nedojde k nápravě hyperkalémie.

V průběhu léčby erytropoetinem je během hemodialýzy často nutné zvýšit v důsledku zvýšení hematokritu dávku heparinu. Není-li heparinizace optimální, je možná okluze dialyzačního systému.

Na základě aktuálně dostupných informací nezvyšuje korekce anémie pomocí erytropoetinu u dospělých pacientů s renální nedostatečností, kteří ještě nedocházejí na dialýzu, rychlost progresu renální nedostatečnosti.

### Dospělí pacienti s nádorovým onemocněním a symptomatickou anémií, kteří podstupují chemoterapii

U pacientů s nádorovým onemocněním, kteří podstupují chemoterapii, by se při posuzování vhodnosti léčby přípravkem Retacrit (pacient je vystaven riziku nutnosti podání transfuze) mělo vzít v úvahu 2-3

týdenní prodlení mezi podáním erythropoetinu a výskytem červených krvinek v důsledku podání erythropoetinu.

Hladina hemoglobinu by se měla pečlivě sledovat, dokud nebude dosaženo stabilní úrovně, a v pravidelných intervalech i poté. Překročí-li rychlost nárůstu hemoglobinu 2 g/dl (1,25 mmol/l) za měsíc nebo pokud hladina hemoglobinu překročí 12 g/dl (7,5 mmol/l), je třeba pečlivě upravit dávku, jak je uvedeno v bodě 4.2, aby se minimalizovalo riziko trombotických příhod (viz bod 4.2).

Jelikož byl u pacientů s nádorovým onemocněním, kterým se podávají erythropoetické přípravky (viz bod 4.8), pozorován zvýšený výskyt trombotických vaskulárních příhod, je třeba toto riziko pečlivě zvážit v porovnání s prospěchem z léčby (pomocí přípravku Retacrit), zvláště u pacientů s nádorovým onemocněním se zvýšeným rizikem trombotických vaskulárních příhod, jako např. obezitou, a u pacientů s trombotickými vaskulárními příhodami v anamnéze (např. hlubokou žilní trombózou nebo plicní embolií).

### Dospělí chirurgičtí pacienti v programu přípravy autologní krevní transfuze

Je třeba dodržovat veškerá zvláštní upozornění a opatření související s programem přípravy autologní krevní transfuze, zvláště rutinní náhradu objemu.

### Potenciál pro růst nádoru

Epoetiny jsou růstové faktory, které primárně stimulují tvorbu červených krvinek. Receptory pro erythropoetin byly také nalezeny na povrchu různých nádorových buněk. Podobně jako u jiných růstových faktorů existuje obava, že by epoetiny mohly stimulovat růst některých typů nádorů. Několik kontrolovaných studií neprokázalo, že by epoetiny zvyšovaly celkové přežití nebo snižovaly riziko progresu nádoru u pacientů s anémií související s nádorovým onemocněním. Několik kontrolovaných klinických studií, ve kterých byly epoetiny podávány pacientům s různými druhy běžně se vyskytujícími nádory, včetně dlaždicobuněčného karcinomu hlavy a krku, karcinomu plic a karcinomu prsu, vykazovalo nevysvětlitelnou nadměrnou mortalitu.

V kontrolovaných klinických studiích ukázalo použití epoetinu alfa a jiných látek stimulujících erythropoézu (ESA) toto:

- zkrácení času do progresu tumoru u pacientů s pokročilým karcinomem hlavy a krku, kteří podstupovali radioterapii, když byly podávány pro dosažení hladiny hemoglobinu vyšší než 14 g/dl (8,7 mmol/l),
- zkrácení celkového přežití a zvýšení mortality související s progresí choroby ve 4. měsíci u pacientů s metastatickým karcinomem prsu, kteří dostávali chemoterapii, pokud byly podávány pro dosažení hladiny hemoglobinu 12-14 g/dl (7,5 -8,7 mmol/l),
- zvýšení rizika úmrtí při podávání k dosažení hladiny hemoglobinu 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacientů s aktivní malignitou bez chemoterapie nebo radioterapie. ESA nejsou indikovány k použití u této populace pacientů.

Vzhledem k výše uvedenému by měla být krevní transfuze v určitých klinických situacích preferovanou léčbu anémie u pacientů s nádorovým onemocněním. Rozhodnutí o podání rekombinantních erythropoetinů by mělo vycházet ze zhodnocení poměru přínosu a rizika s účastí jednotlivého pacienta, které by mělo vzít v úvahu specifický klinický kontext. Faktory, které by měly být při tomto hodnocení zváženy, by měly zahrnovat typ nádoru a jeho stadium, stupeň anémie, očekávanou délku života, prostředí, v němž je pacient léčen a preference pacienta (viz bod 5.1).

### Závažné kožní nežádoucí účinky

V souvislosti s léčbou epoetinem byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky (SCARs), včetně Stevens-Johnsonova syndromu (SJS) a toxické epidermální nekrolýzy (TEN), které mohou být život ohrožující nebo fatální. Závažnější případy byly pozorovány u dlouhodobě působících epoetinů.

V okamžiku předepsání léků musí být pacienti poučeni o známkách a příznacích kožních reakcí a pečlivě sledováni. Pokud se objeví známky a příznaky svědčící pro tyto nežádoucí účinky, musí být

přípravek Retacrit okamžitě vysazen a zvážena jiná možnost léčby.

Pokud se u pacienta rozvinula v souvislosti s používáním přípravku Retacrit závažná kožní reakce jako je SJS nebo TEN, nesmí být léčba přípravkem Retacrit u tohoto pacienta již nikdy znovu zahájena.

Tento léčivý přípravek obsahuje fenylalanin, který může být škodlivý pro osoby s fenylketonurií.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné dávce, tzn. že je v podstatě bez sodíku.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Neexistují žádné důkazy o tom, že by léčba erythropoetinem měnila metabolismus jiných léčivých přípravků.

Jelikož ale červené krvinky váží cyklosporin, existuje potenciál pro interakce s jinými léčivými přípravky. V případě současného podávání erythropoetinu s cyklosporinem je třeba sledovat hladinu cyklosporinu v krvi a v případě, že dojde k nárůstu hematokritu, je třeba dávku cyklosporinu upravit.

Nejsou známy žádné důkazy, že dochází k interakci mezi epoetinem alfa a G-CSF nebo GM-CSF pokud jde o hematologickou diferenciaci nebo proliferaci biotického vzorku nádoru in vitro.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

Nebyly provedeny adekvátní a dostatečně kontrolované studie u těhotných žen. Studie na zvířatech ukázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Není známo, zda se exogenní epoetin zeta vylučuje do mateřského mléka. Proto by se erythropoetin měl v těhotenství a během kojení obecně používat pouze v případě, kdy jeho potenciální prospěch převáží potenciální riziko pro plod.

Nejsou k dispozici žádné údaje o vlivu epoetinu zeta na fertilitu.

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Retacrit nemá žádný nebo má pouze zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

##### Souhrn bezpečnostního profilu

Údaje z klinických studií přípravku Retacrit jsou v souladu s bezpečnostním profilem jiných registrovaných erythropoetinů. Na základě výsledků klinických studií s jinými registrovanými erythropoetiny se přibližně u 8% pacientů léčených erythropoetinem očekávají nežádoucí účinky. Nežádoucí účinky během léčby erythropoetinem byly zaznamenány hlavně u pacientů s chronickým renálním selháním nebo malignitami, přičemž se nejčastěji jedná o bolest hlavy a zvýšení krevního tlaku v závislosti na dávce. Může se vyvinout hypertenzní krize s příznaky podobnými encefalopatií. Je třeba sledovat vznik náhlé a bodavé migrenózní bolesti hlavy jako možného varovného signálu.

Ve studiích s prodlouženým intervalem dávkování u dosud nedialyzovaných dospělých pacientů s renální insuficiencí byla zaznamenána kongesce dýchacího traktu, která zahrnovala případy kongesce horních cest dýchacích, nosní kongesce a nazofaryngitidy.

U pacientů používajících přípravky podporující erythropoezu byly hlášeny trombotické/vaskulární příhody, například ischemie myokardu, infarkt myokardu, cerebrovaskulární příhody (mozkové krvácení a ischemickou cévní mozkovou příhodu), tranzitorní ischemická ataka, hluboká žilní trombóza, arteriální trombóza, plicní embolie, aneurysma, trombóza sítnice a srážení krve v umělé ledvině.

Protilátkami zprostředkovaná erythroblastopenie (PRCA) byla hlášena po měsících až rocích léčby epoetinem alfa. U většiny z těchto pacientů byly zjištěny protilátky proti erythropoetinu (viz body 4.3 a 4.4).

#### Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Z celkového počtu 3 417 subjektů ve 25 randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem nebo standardní léčbou kontrolovaných studiích, byl vyhodnocen celkový bezpečnostní profil přípravku Retacrit u 2 094 anemických pacientů. Celkem bylo do analýzy zahrnuto 228 subjektů s CRF (chronickým selháním ledvin) léčených epoetinem alfa ve 4 studiích zahrnujících pacienty s chronickým selháním ledvin (2 studie zahrnující pacienty před dialýzou [N = 131 léčených subjektů s CRF] a 2 studie zahrnující dialyzované pacienty [N = 97 léčených subjektů s CRF]); 1 404 léčených subjektů s onkologickým onemocněním v 16 studiích hodnotících anemii indukovanou chemoterapií, 147 léčených subjektů ve 2 studiích hodnotících pacienty v programu autologního dárce krve; a 213 léčených subjektů v 1 studii hodnotící pacienty v perioperačním období; a 102 léčených subjektů ve 2 studiích MDS. Nežádoucí účinky hlášené u  $\geq 1\%$  subjektů léčených epoetinem alfa v těchto studiích jsou uvedeny v následující tabulce.

Přibližná frekvence: Velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

<b>Třída orgánových systémů dle MedDRA (SOC)</b>	<b>Nežádoucí účinek (Preferované termíny)</b>	<b>Frekvence</b>
Poruchy krve a lymfatického systému	Čistá aplazie červené krevní řady <sup>3</sup> Trombocytémie	Vzácné
Poruchy metabolismu a výživy	Hyperkalemie <sup>1</sup>	Méně časté
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivita <sup>3</sup>	Méně časté
	Anafylaktické reakce <sup>3</sup>	Vzácné
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Časté
	Konvulze	Méně časté
Cévní poruchy	Zvýšení krevního tlaku Žilní a arteriální trombóza <sup>2</sup>	Časté
	Hypertenzní krize <sup>3</sup>	Není známo
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Kašel	Časté
	Kongesce respiračního traktu	Méně časté
Gastrointestinální poruchy	Průjem Nauzea Zvracení	Velmi časté
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Vyrážka	Časté
	Kopřivka <sup>3</sup>	Méně časté
	Angioneurotický edém <sup>3</sup>	Není známo
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Artralgie Bolest kostí Myalgie Bolest končetin	Časté
Vrozené, familiární a genetické vady	Akutní porfyrie	Vzácné
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Pyrexie	Velmi časté
	Zimnice Onemocnění podobné chřipce Reakce v místě vpichu Periferní edém	Časté
	Neúčinnost léku <sup>3</sup>	Není známo

<b>Třída orgánových systémů dle MedDRA (SOC)</b>	<b>Nežádoucí účinek (Preferované termíny)</b>	<b>Frekvence</b>
Vyšetření	Anti-erythropoetin pozitivní protilátky	Vzácné

<sup>1</sup> Časté u dialýzy

<sup>2</sup> Zahnuje arteriální a venózní, fatální a nefatální příhody, jako hluboká žilní trombóza, plicní embolie, trombóza sítnice, arteriální trombóza (včetně infarktu myokardu), cévní mozková příhoda (včetně trombotické cévní mozkové příhody a krvácení do mozku), tranzitorní ischemická ataka, trombóza shuntu (včetně dialyzačních zařízení) a trombóza v rámci arteriovenózního shuntu při aneurysmatu

<sup>3</sup> Viz podčást níže a/nebo bod 4.4.

### Popis nežádoucích účinků

#### Hemodialyzovaní dospělí a pediatričtí pacienti, peritoneálně dialyzovaní dospělí, a dosud nedialyzovaní dospělí pacienti s renální insuficiencí

Nejčastější nežádoucí účinky při léčbě epoetinem alfa je zvýšení krevního tlaku či zhoršení stávající hypertenze úměrné podané dávce. Toto zvýšení krevního tlaku lze léčit jinými léčivými přípravky. Mimoto se doporučuje monitorování krevního tlaku především na počátku terapie. V ojedinělých případech se u pacientů s normálním nebo nízkým krevním tlakem objevily také tyto nežádoucí účinky:

hypertenzní krize s příznaky podobnými encefalopatii (například bolestmi hlavy a stavy zmatenosti) a generalizované tonickoklonické křeče, vyžadující okamžitý zásah lékaře a intenzivní lékařskou péči. Zvláštní pozornost je třeba věnovat náhlým bodavým migrenózním bolestem hlavy jako možnému varovnému signálu.

Může dojít k trombóze arteriovenózní spojky, zejména u pacientů s tendencí k hypotenzi nebo s komplikacemi na arteriovenózních shuntech (například stenózy, výdutě atd.). U těchto pacientů doporučujeme časnou revizi shuntu a jako prevenci trombózy například podávání kyseliny acetylsalicylové.

#### Dospělí pacienti s nádorovým onemocněním a symptomatickou anémií podstupující chemoterapii

U pacientů léčených epoetinem alfa se může objevit hypertenze. Proto je třeba pečlivě monitorovat koncentraci hemoglobinu a krevní tlak.

U pacientů, kteří používali přípravky podporující erythropoezu, byl zjištěn zvýšený výskyt trombotických vaskulárních příhod (viz bod 4.4 a bod 4.8 – Celkové poruchy).

#### Pacienti podstupující chirurgický zákrok

Bez ohledu na léčbu erythropoetinem může u pacientů podstupujících chirurgický zákrok, kteří v důsledku opakované flebotomie trpí některým z kardiovaskulárních onemocnění, dojít k trombotickým a vaskulárním příhodám. Proto by se u takových pacientů měla provádět rutinní náhrada objemu.

Navíc nelze u pacientů s výchozí koncentrací hemoglobinu > 13 g/dl vyloučit možnou souvislost mezi léčbou Retacitem a zvýšením rizika postoperačních trombotických/vaskulárních příhod.

#### Dospělí pacienti s MDS s nízkým nebo středním I rizikem

V randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované, multicentrické studii se u 4 (4,7 %) subjektů vyskytly trombotické vaskulární příhody (náhlá smrt, ischemická cévní mozková příhoda, embolie a flebitida). Všechny trombotické vaskulární příhody se vyskytly ve skupině s epoetinem alfa a během prvních 24 týdnů studie. Ve třech případech byly potvrzené trombotické vaskulární příhody a v posledním případě (náhlá smrt) tromboembolická příhoda potvrzena nebyla. Dva subjekty měly signifikantní rizikové faktory (fibrilaci síní, srdeční selhání a tromboflebitida).

#### Závažné kožní nežádoucí účinky

V souvislosti s léčbou epoetiny byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky (SCARs), včetně

Stevens-Johnsonova syndromu (SJS) a toxické epidermální nekrolýzy (TEN), které mohou být život ohrožující nebo fatální (viz bod 4.4).

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv  
Šrobárova 48  
100 41 Praha 10  
Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

#### **4.9 Předávkování**

Terapeutická šíře erythropoetinu je velice široká. Předávkování erythropoetinem může vyvolat účinky, které budou zvýrazněním farmakologických účinků tohoto hormonu. Bude-li hladina hemoglobinu příliš vysoká, je možné provést flebotomii. V případě potřeby je nutné poskytnout dodatečnou podpůrnou péči.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Jiné antianemické přípravky, erythropoetin, ATC kód: B03XA01

Retacrit je biosimilars (podobný biologický léčivý přípravek). Detailní informace jsou dostupné na stránkách Evropské lékové agentury <http://www.ema.europa.eu>.

#### Farmakodynamika

Erythropoetin je glykoprotein, který stimuluje, jako mitotický stimulační faktor a diferenciací hormon, tvorbu erytrocytů z prekursorů kompartmentu kmenových buněk.

Zdánlivá molekulová hmotnost erythropoetinu je 32 000-40 000 daltonů. Bílkovinná část molekuly tvoří asi 58 % celkové molekulární hmotnosti a skládá se ze 165 aminokyselin. Čtyři uhlohydrátové řetězce jsou s bílkovinou spojeny třemi N-glykosidickými vazbami a jednou O-glykosidickou vazbou. Aminokyselinová sekvence je identická a uhlohydrátové složení epoetinu zeta je podobné jako u endogenního lidského erythropoetinu, který byl izolován z moči anemických pacientů.

Biologická účinnost erythropoetinu byla prokázána na několika zvířecích modelech *in vivo* (normální a anemičtí potkani, polycytemické myši). Po podání erythropoetinu se počet erytrocytů, hodnoty Hb a počet retikulocytů zvýší, a stejně tak poroste i rychlost inkorporace <sup>59</sup>Fe.

Zvýšená rychlost inkorporace <sup>3</sup>H thymidinu do erytroidních jaderných buněk sleziny byla zjištěna *in vitro* (buněčná kultura myši sleziny) po inkubaci s erythropoetinem. Pomocí buněčných kultur buněk lidské kostní dřeně by bylo možné ukázat, že erythropoetin stimuluje specificky erytropoézu a neovlivňuje leukopoézu. Cytotoxické působení erythropoetinu na buňky kostní dřeně se nepodařilo zjistit.

Stejně jako u jiných hematopoetických růstových faktorů prokázal erythropoetin stimulační vlastnosti *in vitro* na endoteliálních lidských buňkách.

#### Dosud nedialyzovaní dospělí pacienti s renální insuficiencí

Ve 2 studiích s prodlouženým intervalem dávkování erythropoetinu (3krát týdně, jednou týdně, jednou za 2 týdny a jednou za 4 týdny) se u některých pacientů s delším intervalem dávkování neudržely

adekvátní hladiny hemoglobinu a dosáhly úrovně definované protokolem jako kritérium pro vyřazení ze studie (0 % ve skupině s podáváním jednou týdně, 3,7 % ve skupině s podáváním jednou za 2 týdny a 3,3 % ve skupině s podáváním jednou za 4 týdny).

### Klinická účinnost a bezpečnost

Do tří placebem kontrolovaných studií bylo zařazeno 721 pacientů s nádorovým onemocněním podstupujících ne-platinovou chemoterapii, 389 pacientů s hematologickými malignitami (221 s mnohočetným myelomem, 144 s non-Hodgkinovým lymfomem a 24 s dalšími hematologickými malignitami) a 332 se solidními nádory (172 s nádorem prsu, 64 s gynekologickým nádorem, 23 s nádorem plic, 22 s nádorem prostaty, 21 s gastrointestinálním nádorem a 30 s jinými typy nádoru). Do dvou velkých otevřených studií bylo zařazeno 2 697 pacientů s nádorovým onemocněním podstupujících ne-platinovou chemoterapii, 1 895 se solidními nádory (683 s nádorem prsu, 260 s nádorem plic, 174 s gynekologickým nádorem, 300 s gastrointestinálním nádorem a 478 s jinými typy nádoru) a 802 s hematologickými malignitami.

Prospektivní, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie prováděná s 375 anemickými pacienty s různými nemyeloidními malignitami podstupujícími ne-platinovou chemoterapii ukázala výrazné snížení následků souvisejících s anemií (např. únava, menší energie, snížení aktivity), měřeno s použitím následujících nástrojů a stupnic: funkční hodnocení protinádorové terapie-anemie (Functional Assessment of Cancer Therapy-Anaemia, FACT-An) (a to jak na všeobecné hodnotící škále, tak i na škále únavy) a nádorová lineární analogová škála (Cancer Linear Analogue Scale - CLAS). Dvě menší randomizované, placebem kontrolované studie neukázaly výrazné zlepšení parametrů kvality života na stupnici EORTC-QLQ-C30 ani na stupnici CLAS.

Erythropoetin je růstový faktor, který primárně stimuluje produkci červených krvinek. Receptory erythropoetinu se mohou objevit na povrchu různých nádorových buněk.

Přežití a progrese nádoru byly zkoumány v pěti velkých kontrolovaných studiích, které zahrnovaly celkem 2 833 pacientů, z nichž čtyři byly dvojitě zaslepené placebem kontrolované studie a jedna byla otevřená studie. Studie nabíraly buď pacienty, kteří byli léčeni chemoterapií (dvě studie) nebo používaly populace pacientů, u nichž nebyly indikovány látky stimulující erytropoézu: anémie u pacientů s nádorovým onemocněním bez chemoterapie a pacientů s karcinomem hlavy a krku, kteří dostávali chemoterapii. Cílová koncentrace hemoglobinu ve dvou studiích byla > 13 g/dl. Ve zbývajících třech studiích byla 12 - 14 g/dl. V otevřené studii nebyl rozdíl v celkovém přežití mezi pacienty, kteří byli léčeni rekombinantním lidským erythropoetinem a kontrolami. Ve čtyřech studiích kontrolovaných placebem se pohyboval poměr rizika pro celkové přežití mezi 1,25 a 2,47 ve prospěch kontrol. Tyto studie ukázaly konzistentní nevysvětlený statisticky významný nárůst mortality u pacientů, kteří měli anémii spojenou s různými běžnými typy nádorů, kteří dostávali rekombinantní lidský erythropoetin, ve srovnání s kontrolami. Celkové přežití ve studiích nebylo možné uspokojivě vysvětlit rozdílem v incidenci trombózy a souvisejících komplikací u těch, kteří dostávali rekombinantní lidský erythropoetin a těch v kontrolní skupině.

Byla provedena také systematická analýza zahrnující více než 9 000 pacientů s nádorovým onemocněním účastnících se na 57 klinických studiích. Metaanalýza údajů o celkovém přežití poskytla odhad poměru rizika přežití 1,08 ve prospěch kontrol (95% interval spolehlivosti: 0,99, 1,18; 42 studií a 8 167 pacientů). Zvýšené relativní riziko trombembolické příhody (RR 1,67, 95% interval spolehlivosti: 1,35, 2,06, 35 studií a 6 769 pacientů) bylo pozorováno u pacientů léčených rekombinantním lidským erythropoetinem. Existuje zvýšené riziko trombembolické příhody u pacientů s nádorovým onemocněním léčených rekombinantním lidským erythropoetinem a negativní vliv na celkové přežití není možné vyloučit. Rozsah, v jakém by tyto výsledky mohly platit pro podávání rekombinantního lidského erythropoetinu pacientům s nádorovým onemocněním, kteří jsou léčeni chemoterapií, pro dosažení koncentrací hemoglobinu nižších než 13 g/dl, je nejasný, protože do analyzovaných dat bylo zařazeno pouze málo pacientů s těmito charakteristikami.

Analýzy dat byly provedeny na více než 13 900 pacientech s nádorovým onemocněním (léčených chemo-, radio-, chemoradioterapií nebo bez terapie), kteří se účastnili 53 kontrolovaných studií



zahrnujících různé epoetiny. Metaanalýza údajů o celkovém přežití poskytla odhad poměru rizika 1,06 ve prospěch kontrol (95% interval spolehlivosti: 1,00; 1,12; 53 studií a 13 933 pacientů), u pacientů léčených chemoterapií byl tento celkový poměr rizika 1,04 (95% CI: 0,97; 1,11; 38 studií a 10 441 pacientů). Metaanalýzy také indikovaly konzistentní a významné zvýšení relativního rizika případů tromboembolie u pacientů s nádorovým onemocněním, kteří dostávali rekombinantní lidský erythropoetin (viz bod 4.4).

V randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii se zařazenými 4 038 pacienty, kteří nebyli dialyzováni, měli diabetes typu 2 a hladinu hemoglobinu  $\leq$  11 g/dl, byli pacienti léčení buď darbepoetinem alfa k dosažení cílové hladiny hemoglobinu 13 g/dl nebo placebem (viz bod 4.4). Studie nesplnila žádný z primárních cílů, které představovaly snížení rizika všech příčin úmrtí, kardiovaskulární morbidity nebo konečné fáze renálního onemocnění (ESRD). Analýza jednotlivých případů ukázala následující HR (95% CI): úmrtí 1,05 (0,92, 1,21), cévní mozková příhoda 1,92 (1,38, 2,68), městnavé srdeční selhání (CHF) 0,89 (0,74, 1,08), infarkt myokardu (MI) 0,96 (0,75, 1,23), hospitalizaci kvůli ischemii myokardu 0,84 (0,55, 1,27), ESRD 1,02 (0,87, 1,18).

Souhrnné post-hoc analýzy klinických studií ESA byly provedeny u pacientů s CRF (na dialýze, nepodstupujících dialýzu, diabetických a nediabetických pacientů). Byla pozorována tendence směrem ke zvýšení odhadovaného rizika mortality z jakýchkoli příčin, kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních příhod spojených s vyššími kumulativními dávkami ESA nezávislé na stavu diabetu nebo na dialýze (viz body 4.2 a 4.4).

#### Léčba dospělých pacientů s MDS s nízkým nebo středním-1 rizikem

Randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná, multicentrická studie hodnotila účinnost a bezpečnost epoetinu alfa u dospělých subjektů s anémií s MDS s nízkým nebo středním I rizikem.

Subjekty byly při screeningu stratifikovány podle sérové hladiny erythropoetinu (sEPO) a stavu před transfúzí. Hlavní výchozí charakteristika ve stratu < 200 mU/ml je uvedena v tabulce níže.

Hlavní výchozí charakteristika pro subjekty s sEPO < 200 mU/ml při screeningu	Randomizováno	
	Epoetin alfa	Placebo
Celkem (N) <sup>b</sup>	85 <sup>a</sup>	45
Screening: sEPO < 200 mU/ml (N)	71	39
Hemoglobin (g/l)		
N	71	39
Průměr	92,1 (8,57)	92,1 (8,51)
Medián	94,0	96,0
Rozsah	(71, 109)	(69, 105)
95% CI pro průměr	(90,1, 94,1)	(89,3, 94,9)
Předchozí transfuze		
N	71	39
Ano	31 (43,7 %)	17 (43,6 %)
≤ 2 jednotky erytrocytů	16 (51,6 %)	9 (52,9 %)
> 2 a ≤ 4 jednotky erytrocytů	14 (45,2 %)	8 (47,1 %)
> 4 jednotky erytrocytů	1 (3,2 %)	0
Ne	40 (56,3 %)	22 (56,4 %)

<sup>a</sup> u jednoho subjektu nebyly údaje k sEPO  
<sup>b</sup> ve stratu  $\geq$  200 mU/ml bylo 13 subjektů ve skupině s epoetinem alfa a 6 subjektů ve skupině s placebem

Erytroidní odpověď byla definována na základě kritérií IWG (International Working Group) z roku 2006 jako zvýšení hladiny hemoglobinu  $\geq$  1,5 g/dl od výchozí hodnoty nebo pokles jednotek erytrocytů podaných transfúzí v absolutním čísle nejméně o 4 jednotky každých 8 týdnů v porovnání s 8 týdny před výchozím stavem a s trváním odpovědi po dobu nejméně 8 týdnů.

Erytroidní odpověď v prvních 24 týdnech studie byla prokázána u 27/85 (31,8 %) subjektů ve skupině

s epoetinem alfa v porovnání s 2/45 (4,4 %) subjekty ve skupině s placebem ( $p < 0,001$ ). Všechny subjekty s odpovědí náležely do strata s sEPO  $< 200$  mU/ml během screeningu. V tomto stratu vykázalo 20/40 (50 %) subjektů bez předchozích transfuzí erytroidní odpověď během prvních 24 týdnů v porovnání s 7/31 (22,6 %) subjekty s předchozími transfuzemi (dva subjekty po předchozí transfuzi dosáhly primárního cílového parametru ve smyslu poklesu jednotek erytrocytů podaných transfuzí s absolutním počtem nejméně 4 jednotek každých 8 týdnů v porovnání s 8 týdny před výchozím stavem).

Medián doby od výchozího stavu do první transfuze byl statisticky významně delší ve skupině s epoetinem alfa než ve skupině s placebem (49 vs. 37 dní;  $p = 0,046$ ). Po 4 týdnech léčby se doba do první transfuze ve skupině s epoetinem alfa ještě dále zvýšila (142 vs. 50 dní,  $p = 0,007$ ). Procento subjektů, které patřily do skupiny s epoetinem alfa a dostaly transfuzi, se snížilo z 51,8 % v 8 týdnech před výchozím stavem na 24,7 % mezi týdny 16 a 24 v porovnání se skupinou s placebem, ve které došlo za stejné časové období k nárůstu v četnosti transfuzí z 48,9 % na 54,1 %.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Intravenózní podání

Měření erythropoetinu po intravenózním podání opakované dávky odhalilo poločas eliminace přibližně 4 hodiny u zdravých jedinců a o něco delší poločas (přibližně 5 hodin) u pacientů s renálním selháním. U dětí byl zaznamenán poločas eliminace přibližně 6 hodin.

### Subkutánní podání

Po subkutánní injekci jsou hladiny erythropoetinu v séru mnohem nižší než hladiny, kterých se dosáhne po intravenózní injekci. Tyto hladiny se zvyšují pomalu a nejvyšší úroveň dosáhnou mezi 12 a 18 hodinami po podání dávky. Maximální koncentrace je vždy výrazně pod koncentrací, které se dosáhne při intravenózním podání (přibližně 1/20 hodnoty).

Nedochází k žádné akumulaci: hladiny zůstávají stejné, ať se měří 24 hodin po první injekci nebo 24 hodin po poslední injekci.

V případě subkutánního podání se poločas eliminace obtížně stanovuje, ale odhaduje se na 24 hodin. Biologická dostupnost erythropoetinu podávaného subkutánní injekcí je mnohem nižší než u intravenózně podávaného léčivého přípravku: přibližně 20%.

## 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku

V některých předklinických toxikologických studiích na psech a potkanech, ne však na opicích, byla léčba erythropoetinem spojována se subklinickou fibrózou kostní dřeně (fibróza kostní dřeně je známá komplikace chronického renálního selhání u lidí a může mít souvislost se sekundárním hyperparatyroidismem nebo neznámými faktory. Výskyt fibrózy kostní dřeně ve studii pacientů na hemodialýze, kteří byli léčeni erythropoetinem po dobu 3 let, nebyl ve srovnání s odpovídající kontrolní skupinou pacientů na dialýze, kteří nebyli léčeni erythropoetinem, zvýšený).

Studie na zvířatech ukázaly, že erythropoetin snižuje tělesnou hmotnost plodu, zpožďuje osifikaci a zvyšuje úmrtnost plodu, je-li podáván v týdenních dávkách přibližně 20 krát vyšších, než je doporučená týdenní dávka pro člověka. Tyto změny byly vyhodnoceny jako sekundární k poklesu tělesné hmotnosti matky.

Erythropoetin nevykázal žádné změny v testech mutagenicity buněčných kultur bakterií a savců ani u testu tvorby mikrojadér *in vivo* u myši. Dlouhodobé studie kancerogenity nebyly provedeny. V odborné literatuře lze nalézt protichůdné názory ohledně skutečnosti, zda může erythropoetin hrát významnější roli při proliferaci tumoru. Tato tvrzení jsou založena na zjištěních *in vitro* ze vzorků lidských nádorů, ale jejich význam v klinické praxi je nejistý.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

Dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného  
Dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného  
Chlorid sodný  
Dihydrát chloridu vápenatého  
Polysorbát 20  
Glycin  
Leucin  
Izoleucin  
Threonin  
Kyselina glutamová  
Fenylalanin  
Voda pro injekci  
Hydroxid sodný (k úpravě pH)  
Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)

### 6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento léčivý přípravek nesmí být mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky.

### 6.3 Doba použitelnosti

30 měsíců

### 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Předplněnou injekční stříkačku uchovávejte v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. Pro usnadnění ambulantního použití může pacient vyjmout přípravek z chladničky a uchovávat jej jednorázově po dobu maximálně 3 dnů při pokojové teplotě (maximálně do 25 °C).

### 6.5 Druh obalu a velikost balení

#### Retacrit 1 000 IU/0,3 ml roztoku v předplněné injekční stříkačce

Předplněná injekční stříkačka (sklo třídy I) s připevněnou ocelovou injekční jehlou a pryžovým uzávěrem potaženým polytetrafluorethylenem (PTFE) s nebo bez krytu jehly (nebo zachycovače jehly). Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 0,3 ml roztoku. Jedno balení obsahuje 1 nebo 6 předplněných injekčních stříkaček.

#### Retacrit 2 000 IU/0,6 ml roztoku v předplněné injekční stříkačce

Předplněná injekční stříkačka (sklo třídy I) s připevněnou ocelovou injekční jehlou a pryžovým uzávěrem potaženým polytetrafluorethylenem (PTFE) s nebo bez krytu jehly (nebo zachycovače jehly). Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 0,6 ml roztoku. Jedno balení obsahuje 1 nebo 6 předplněných injekčních stříkaček.

#### Retacrit 3 000 IU/0,9 ml roztoku v předplněné injekční stříkačce

Předplněná injekční stříkačka (sklo třídy I) s připevněnou ocelovou injekční jehlou a pryžovým uzávěrem potaženým polytetrafluorethylenem (PTFE) s nebo bez krytu jehly (nebo zachycovače jehly). Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 0,9 ml roztoku. Jedno balení obsahuje 1 nebo 6 předplněných injekčních stříkaček.

#### Retacrit 4 000 IU/0,4 ml roztoku v předplněné injekční stříkačce

Předplněná injekční stříkačka (sklo třídy I) s připevněnou ocelovou injekční jehlou a pryžovým uzávěrem potaženým polytetrafluorethylenem (PTFE) s nebo bez krytu jehly (nebo zachycovače jehly). Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 0,4 ml roztoku.  
Jedno balení obsahuje 1 nebo 6 předplněných injekčních stříkaček.

Retacrit 5 000 IU/0,5 ml roztoku v předplněné injekční stříkačce

Předplněná injekční stříkačka (sklo třídy I) s připevněnou ocelovou injekční jehlou a pryžovým uzávěrem potaženým polytetrafluorethylenem (PTFE) s nebo bez krytu jehly (nebo zachycovače jehly). Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 0,5 ml roztoku.  
Jedno balení obsahuje 1 nebo 6 předplněných injekčních stříkaček.

Retacrit 6 000 IU/0,6 ml roztoku v předplněné injekční stříkačce

Předplněná injekční stříkačka (sklo třídy I) s připevněnou ocelovou injekční jehlou a pryžovým uzávěrem potaženým polytetrafluorethylenem (PTFE) s nebo bez krytu jehly (nebo zachycovače jehly). Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 0,6 ml roztoku.  
Jedno balení obsahuje 1 nebo 6 předplněných injekčních stříkaček.

Retacrit 8 000 IU/0,8 ml roztoku v předplněné injekční stříkačce

Předplněná injekční stříkačka (sklo třídy I) s připevněnou ocelovou injekční jehlou a pryžovým uzávěrem potaženým polytetrafluorethylenem (PTFE) s nebo bez krytu jehly (nebo zachycovače jehly). Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 0,8 ml roztoku.  
Jedno balení obsahuje 1 nebo 6 předplněných injekčních stříkaček.

Retacrit 10 000 IU/1 ml roztoku v předplněné injekční stříkačce

Předplněná injekční stříkačka (sklo třídy I) s připevněnou ocelovou injekční jehlou a pryžovým uzávěrem potaženým polytetrafluorethylenem (PTFE) s nebo bez krytu jehly (nebo zachycovače jehly). Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 1 ml roztoku.  
Jedno balení obsahuje 1 nebo 6 předplněných injekčních stříkaček.

Retacrit 20 000 IU/0,5 ml roztoku v předplněné injekční stříkačce

Předplněná injekční stříkačka (sklo třídy I) s připevněnou ocelovou injekční jehlou a pryžovým uzávěrem potaženým polytetrafluorethylenem (PTFE) s nebo bez krytu jehly (nebo zachycovače jehly). Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 0,5 ml roztoku.  
Jedno balení obsahuje 1, 4 nebo 6 předplněných injekčních stříkaček.  
Vícečetné balení obsahuje 6 (6 x 1) předplněných injekčních stříkaček.

Retacrit 30 000 IU/0,75 ml roztoku v předplněné injekční stříkačce

Předplněná injekční stříkačka (sklo třídy I) s připevněnou ocelovou injekční jehlou a pryžovým uzávěrem potaženým polytetrafluorethylenem (PTFE) s nebo bez krytu jehly (nebo zachycovače jehly). Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 0,75 ml roztoku.  
Jedno balení obsahuje 1, 4 nebo 6 předplněných injekčních stříkaček.  
Vícečetné balení obsahuje 4 (4 x 1) předplněné injekční stříkačky.

Retacrit 40 000 IU/1 ml roztoku v předplněné injekční stříkačce

Předplněná injekční stříkačka (sklo třídy I) s připevněnou ocelovou injekční jehlou a pryžovým uzávěrem potaženým polytetrafluorethylenem (PTFE) s nebo bez krytu jehly (nebo zachycovače jehly). Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 1 ml roztoku.  
Jedno balení obsahuje 1, 4 nebo 6 předplněných injekčních stříkaček.  
Vícečetné balení obsahuje 4 (4 x 1) předplněné injekční stříkačky.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

## 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Návod k zacházení s přípravkem Retacrit:

1. Vyjměte jednu injekční stříkačku z blistru a zkontrolujte, zda je v ní obsažený roztok čirý, bezbarvý, a nejsou v něm prakticky žádné viditelné částice.
2. Odstraňte z jehly injekční stříkačky ochranné víčko, podržte injekční stříkačku ve svislé poloze a zlehka stiskněte píst směrem nahoru, čímž z injekční stříkačky a jehly vytlačíte vzduch.
3. Injekční stříkačka je nyní připravená k použití.

Přípravku Retacrit se nesmí použít v případě, že

- přebal blistru je porušen nebo je blistr jakkoli poškozen;
- tekutina je zabarvená nebo jsou v ní vidět vznášející se částice;
- z předplněné injekční stříkačky došlo k úniku jakéhokoli množství tekutiny nebo je uvnitř uzavřeného blistru patrná kondenzace;
- mohlo dojít k jeho náhodnému zmrznutí.

Tento léčivý přípravek je pouze pro jednorázové použití.

Netřepejte.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## 7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgie

## 8. REGISTRACNÍ ČÍSLO(A)

### Retacrit 1 000 IU/0,3 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

EU/1/07/431/001 1 předplněná injekční stříkačka  
EU/1/07/431/002 6 předplněných injekčních stříkaček  
EU/1/07/431/026 1 předplněná injekční stříkačka s krytem jehly  
EU/1/07/431/027 6 předplněných injekčních stříkaček s krytem jehly  
EU/1/07/431/054 1 předplněná injekční stříkačka s bezpečnostním systémem jehly  
EU/1/07/431/055 6 předplněných injekčních stříkaček s bezpečnostním systémem jehly

### Retacrit 2 000 IU/0,6 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

EU/1/07/431/003 1 předplněná injekční stříkačka  
EU/1/07/431/004 6 předplněných injekčních stříkaček  
EU/1/07/431/028 1 předplněná injekční stříkačka s krytem jehly  
EU/1/07/431/029 6 předplněných injekčních stříkaček s krytem jehly  
EU/1/07/431/056 1 předplněná injekční stříkačka s bezpečnostním systémem jehly  
EU/1/07/431/057 6 předplněných injekčních stříkaček s bezpečnostním systémem jehly

### Retacrit 3 000 IU/0,9 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

EU/1/07/431/005 1 předplněná injekční stříkačka  
EU/1/07/431/006 6 předplněných injekčních stříkaček  
EU/1/07/431/030 1 předplněná injekční stříkačka s krytem jehly  
EU/1/07/431/031 6 předplněných injekčních stříkaček s krytem jehly  
EU/1/07/431/058 1 předplněná injekční stříkačka s bezpečnostním systémem jehly  
EU/1/07/431/059 6 předplněných injekčních stříkaček s bezpečnostním systémem jehly

Retacrit 4 000 IU/0,4 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

EU/1/07/431/007 1 předplněná injekční stříkačka  
EU/1/07/431/008 6 předplněných injekčních stříkaček  
EU/1/07/431/032 1 předplněná injekční stříkačka s krytem jehly  
EU/1/07/431/033 6 předplněných injekčních stříkaček s krytem jehly  
EU/1/07/431/060 1 předplněná injekční stříkačka s bezpečnostním systémem jehly  
EU/1/07/431/061 6 předplněných injekčních stříkaček s bezpečnostním systémem jehly

Retacrit 5 000 IU/0,5 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

EU/1/07/431/009 1 předplněná injekční stříkačka  
EU/1/07/431/010 6 předplněných injekčních stříkaček  
EU/1/07/431/034 1 předplněná injekční stříkačka s krytem jehly  
EU/1/07/431/035 6 předplněných injekčních stříkaček s krytem jehly  
EU/1/07/431/062 1 předplněná injekční stříkačka s bezpečnostním systémem jehly  
EU/1/07/431/063 6 předplněných injekčních stříkaček s bezpečnostním systémem jehly

Retacrit 6 000 IU/0,6 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

EU/1/07/431/011 1 předplněná injekční stříkačka  
EU/1/07/431/012 6 předplněných injekčních stříkaček  
EU/1/07/431/036 1 předplněná injekční stříkačka s krytem jehly  
EU/1/07/431/037 6 předplněných injekčních stříkaček s krytem jehly  
EU/1/07/431/064 1 předplněná injekční stříkačka s bezpečnostním systémem jehly  
EU/1/07/431/065 6 předplněných injekčních stříkaček s bezpečnostním systémem jehly

Retacrit 8 000 IU/0,8 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

EU/1/07/431/013 1 předplněná injekční stříkačka  
EU/1/07/431/014 6 předplněných injekčních stříkaček  
EU/1/07/431/038 1 předplněná injekční stříkačka s krytem jehly  
EU/1/07/431/039 6 předplněných injekčních stříkaček s krytem jehly  
EU/1/07/431/066 1 předplněná injekční stříkačka s bezpečnostním systémem jehly  
EU/1/07/431/067 6 předplněných injekčních stříkaček s bezpečnostním systémem jehly

Retacrit 10 000 IU/1 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

EU/1/07/431/015 1 předplněná injekční stříkačka  
EU/1/07/431/016 6 předplněných injekčních stříkaček  
EU/1/07/431/040 1 předplněná injekční stříkačka s krytem jehly  
EU/1/07/431/041 6 předplněných injekčních stříkaček s krytem jehly  
EU/1/07/431/068 1 předplněná injekční stříkačka s bezpečnostním systémem jehly  
EU/1/07/431/069 6 předplněných injekčních stříkaček s bezpečnostním systémem jehly

Retacrit 20 000 IU/0,5 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

EU/1/07/431/017 1 předplněná injekční stříkačka  
EU/1/07/431/020 4 předplněné injekční stříkačky  
EU/1/07/431/021 6 předplněných injekčních stříkaček  
EU/1/07/431/042 1 předplněná injekční stříkačka s krytem jehly  
EU/1/07/431/045 4 předplněné injekční stříkačky s krytem jehly  
EU/1/07/431/046 6 předplněných injekčních stříkaček s krytem jehly  
EU/1/07/431/051 6 (6x1 ) předplněných injekčních stříkaček (vícečetné balení)  
EU/1/07/431/070 1 předplněná injekční stříkačka s bezpečnostním systémem jehly  
EU/1/07/431/071 4 předplněné injekční stříkačky s bezpečnostním systémem jehly  
EU/1/07/431/072 6 předplněných injekčních stříkaček s bezpečnostním systémem jehly

Retacrit 30 000 IU/0,75 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

EU/1/07/431/018 1 předplněná injekční stříkačka  
EU/1/07/431/022 4 předplněné injekční stříkačky  
EU/1/07/431/023 6 předplněných injekčních stříkaček

EU/1/07/431/043 1 předplněná injekční stříkačka s krytem jehly  
EU/1/07/431/047 4 předplněné injekční stříkačky s krytem jehly  
EU/1/07/431/048 6 předplněných injekčních stříkaček s krytem jehly  
EU/1/07/431/052 4 (4x1) předplněné injekční stříkačky (vícečetné balení)  
EU/1/07/431/073 1 předplněná injekční stříkačka s bezpečnostním systémem jehly  
EU/1/07/431/074 4 předplněné injekční stříkačky s bezpečnostním systémem jehly  
EU/1/07/431/075 6 předplněných injekčních stříkaček s bezpečnostním systémem jehly

Retacrit 40 000 IU/1 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

EU/1/07/431/019 1 předplněná injekční stříkačka  
EU/1/07/431/024 4 předplněné injekční stříkačky  
EU/1/07/431/025 6 předplněných injekčních stříkaček  
EU/1/07/431/044 1 předplněná injekční stříkačka s krytem jehly  
EU/1/07/431/049 4 předplněné injekční stříkačky s krytem jehly  
EU/1/07/431/050 6 předplněných injekčních stříkaček s krytem jehly  
EU/1/07/431/053 4 (4x1) předplněné injekční stříkačky (vícečetné balení)  
EU/1/07/431/076 1 předplněná injekční stříkačka s bezpečnostním systémem jehly  
EU/1/07/431/077 4 předplněné injekční stříkačky s bezpečnostním systémem jehly  
EU/1/07/431/078 6 předplněných injekčních stříkaček s bezpečnostním systémem jehly

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 18. prosince 2007

Datum posledního prodloužení: 15. listopadu 2012

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

24. října 2018

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.