**ANEKS I**

**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Retacrit 1000 IU/0,3 ml – roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
Retacrit 2000 IU/0,6 ml – roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
Retacrit 3000 IU/0,9 ml – roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
Retacrit 4000 IU/0,4 ml – roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
Retacrit 5000 IU/0,5 ml – roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
Retacrit 6000 IU/0,6 ml – roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
Retacrit 8000 IU/0,8 ml – roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
Retacrit 10 000 IU/1 ml – roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
Retacrit 20 000 IU/0,5 ml – roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
Retacrit 30 000 IU/0,75 ml – roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
Retacrit 40 000 IU/1 ml – roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Retacrit 1000 IU/0,3 ml – roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
1 ampułkostrzykawka z 0,3 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 1000 jednostek międzynarodowych (IU) epoetyny zeta* (rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny). Roztwór zawiera 3333 IU epoetyny zeta na ml.

Retacrit 2000 IU/0,6 ml – roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
1 ampułkostrzykawka z 0,6 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 2000 jednostek międzynarodowych (IU) epoetyny zeta* (rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny). Roztwór zawiera 3333 IU epoetyny zeta na ml.

Retacrit 3000 IU/0,9 ml – roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
1 ampułkostrzykawka z 0,9 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 3000 jednostek międzynarodowych (IU) epoetyny zeta* (rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny). Roztwór zawiera 3333 IU epoetyny zeta na ml.

Retacrit 4000 IU/0,4 ml – roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
1 ampułkostrzykawka z 0,4 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 4000 jednostek międzynarodowych (IU) epoetyny zeta* (rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny). Roztwór zawiera 10 000 IU epoetyny zeta na ml.

Retacrit 5000 IU/0,5 ml – roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
1 ampułkostrzykawka z 0,5 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 5000 jednostek międzynarodowych (IU) epoetyny zeta* (rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny). Roztwór zawiera 10 000 IU epoetyny zeta na ml.

Retacrit 6000 IU/0,6 ml – roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
1 ampułkostrzykawka z 0,6 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 6000 jednostek międzynarodowych (IU) epoetyny zeta* (rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny). Roztwór zawiera 10 000 IU epoetyny zeta na ml.

Retacrit 8000 IU/0,8 ml – roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
1 ampułkostrzykawka z 0,8 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 8000 jednostek międzynarodowych (IU) epoetyny zeta* (rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny). Roztwór zawiera 10 000 IU epoetyny zeta na ml.

Retacrit 10 000 IU/1 ml – roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
1 ampułkostrzykawka z 1,0 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 10 000 jednostek międzynarodowych (IU) epoetyny zeta* (rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny). Roztwór zawiera 10 000 IU epoetyny zeta na ml.

Retacrit 20 000 IU/0,5 ml – roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
1 ampułkostrzykawka z 0,5 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 20 000 jednostek międzynarodowych (IU) epoetyny zeta* (rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny). Roztwór zawiera 40 000 IU epoetyny zeta na ml.

Retacrit 30 000 IU/0,75 ml – roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
1 ampułkostrzykawka z 0,75 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 30 000 jednostek międzynarodowych (IU) epoetyny zeta* (rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny). Roztwór zawiera 40 000 IU epoetyny zeta na ml.

Retacrit 40 000 IU/1 ml – roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
1 ampułkostrzykawka z 1,0 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 40 000 jednostek międzynarodowych (IU) epoetyny zeta* (rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny). Roztwór zawiera 40 000 IU epoetyny zeta na ml.

*Substancje pomocnicze o znanym działaniu*
Retacrit zawiera 0,5 mg/ml fenyloalaniny.

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce (iniekcja).
Przezroczysty, bezbarwny roztwór.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Retacrit jest wskazany w leczeniu niedokrwistości objawowej związanej z przewlekłą niewydolnością nerek:
- u dorosłych i dzieci w wieku od 1 do 18 lat poddawanych hemodializie oraz u pacjentów dorosłych poddawanych dializie otrzewnowej (patrz punkt 4.4)
- u dorosłych z niewydolnością nerek niepoddawanych jeszcze dializie w leczeniu ciężkiej niedokrwistości pochodzenia nerkowego z towarzyszącymi objawami klinicznymi (patrz punkt 4.4).

Retacrit jest wskazany do stosowania u dorosłych otrzymujących chemioterapię z powodu guzów litych, chłoniaka złośliwego lub szpiczaka mnogiego oraz u pacjentów narażonych na transfuzję według oceny ogólnego stanu pacjenta (np. stan układu sercowo-naczyniowego, niedokrwistość przed rozpoczęciem chemioterapii), w leczeniu niedokrwistości i w celu zmniejszenia zapotrzebowania na transfuzję.

Retacrit jest wskazany do stosowania u osób dorosłych przygotowywanych do zabiegu chirurgicznego z zastosowaniem autotransfuzji, w celu zwiększenia liczby autologicznych krwinek czerwonych. Leczenie jest wskazane jedynie u pacjentów z umiarkowaną niedokrwistością [zakres stężenia hemoglobiny (Hb) od 10 do 13 g/dl, czyli od 6,2 do 8,1 mmol/l, bez niedoboru żelaza], jeśli nie ma możliwości przechowania wystarczającej ilości krwi własnej, zaś przewidziany planowany zabieg chirurgiczny wymaga przetoczenia znacznej objętości krwi (4 lub więcej jednostek przetoczeniowych u kobiet i 5 lub więcej u mężczyzn).

Retacrit jest wskazany do stosowania u dorosłych bez niedoboru żelaza przed dużymi operacjami ortopedycznymi w trybie planowym, z wysokim ryzykiem powikłań po przetoczeniu krwi, w celu

zmniejszenia narażenia na przetoczenie krwi allogenicznej. Zastosowanie leku należy ograniczyć do chorych z umiarkowaną niedokrwistością (np. ze stężeniem hemoglobiny w zakresie od 10 do 13 g/dl lub od 6,2 do 8,1 mmol/l) w przypadku braku możliwości dokonania przetoczenia krwi autologicznej oraz przy przewidywanej umiarkowanej utracie krwi (od 900 do 1800 ml).

Retacrit jest wskazany w leczeniu niedokrwistości objawowej (stężenie hemoglobiny ≤ 10 g/dl) u dorosłych pacjentów z pierwotnymi zespołami mielodysplastycznymi (MDS, ang. *myelodysplastic syndromes*) z grupy ryzyka niskiego lub pośredniego 1, którzy mają niskie stężenie erytropoetyny w surowicy (< 200 mU/ml).

## 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawkowanie

Przed rozpoczęciem leczenia epoetyną zeta i w przypadku podjęcia decyzji o zwiększeniu dawki należy wziąć pod uwagę i poddać leczeniu wszelkie inne przyczyny niedokrwistości (niedobór żelaza, kwasu foliowego lub witaminy $B_{12}$, zatrucie glinem, zakażenia lub stany zapalne, utrata krwi, hemoliza i zwłóknienie szpiku kostnego o dowolnej etiologii). Aby zagwarantować optymalną reakcję na epoetynę zeta, należy zapewnić odpowiednie zapasy żelaza, a w razie potrzeby włączyć suplementację żelaza (patrz punkt 4.4).

**Leczenie niedokrwistości objawowej u pacjentów dorosłych z przewlekłą niewydolnością nerek**

Objawy i następstwa niedokrwistości mogą różnić się w zależności od wieku, płci oraz chorób towarzyszących; wymagane jest przeprowadzenie przez lekarza oceny przebiegu choroby i stanu klinicznego danego pacjenta.

Zalecany pożądany zakres stężenia hemoglobiny wynosi od 10 do 12 g/dl (od 6,2 do 7,5 mmol/l). Retacrit należy podawać w celu zwiększenia stężenia hemoglobiny, nie przekraczając jednak 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać wzrostu stężenia hemoglobiny o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) w okresie czterech tygodni. Jeśli do tego dojdzie, należy odpowiednio zmodyfikować dawkę, zgodnie z podanymi zaleceniami.

Ze względu na zmienność między poszczególnymi pacjentami, sporadycznie u poszczególnych pacjentów można obserwować uzyskanie stężenia powyżej lub poniżej docelowego zakresu stężeń hemoglobiny. Zmienność stężenia hemoglobiny należy korygować poprzez dostosowanie dawki, z uwzględnieniem zakresu stężeń od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Należy unikać utrzymywania stężenia hemoglobiny na poziomie ponad 12 g/dl (7,5 mmol/l). Jeśli wzrośnie ono o ponad 2 g/dl (1,25 mmol/l) w okresie miesiąca lub jeśli utrzymujące się stężenie hemoglobiny przekroczy 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy zmniejszyć dawkę produktu Retacrit o 25%. Jeśli stężenie hemoglobiny wzrośnie powyżej 13 g/dl (8,1 mmol/l), należy przerwać leczenie do momentu kiedy stężenie hemoglobiny spadnie poniżej 12 g/dl (7,5 mmol/l), a następnie wznowić leczenie produktem Retacrit w dawce o 25% niższej od poprzednio stosowanej.

Należy ściśle monitorować pacjentów, aby zapewnić, że do kontroli niedokrwistości i objawów niedokrwistości stosowana jest najmniejsza zatwierdzona, skuteczna dawka produktu Retacrit, pozwalająca na utrzymanie stężenia hemoglobiny poniżej lub do 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Należy zachować ostrożność podczas zwiększania dawki czynnika stymulującego erytropoezę (ESA, ang. *erythropoiesis-stimulating agent*) u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek. U pacjentów wykazujących słabą reakcję związaną ze stężeniem hemoglobiny na leczenie czynnikiem stymulującym erytropoezę należy rozważyć inne przyczyny tej słabej reakcji (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Leczenie produktem Retacrit dzieli się na dwa etapy: fazę korygowania i fazę podtrzymywania.

**Dorośli pacjenci poddawani hemodializie**

U pacjentów poddawanych hemodializie, u których dostęp żylny jest łatwo dostępny, preferowane jest podawanie drogą dożylną.

*Faza korygowania*

Dawka początkowa wynosi 50 IU/kg mc., 3 razy w tygodniu.

W razie potrzeby dawkę należy zwiększyć lub zmniejszyć o 25 IU/kg mc. (3 razy w tygodniu) aż do osiągnięcia pożądanego zakresu stężenia hemoglobiny od 10 do 12 g/dl (od 6,2 do 7,5 mmol/l), przy czym każdorazowej zmiany dawki należy dokonać w odstępie co najmniej czterech tygodni.

*Faza podtrzymywania*

Zalecana całkowita dawka tygodniowa wynosi od 75 do 300 IU/kg mc.

Należy odpowiednio dostosować dawkowanie w celu utrzymania stężenia hemoglobiny w pożądanym zakresie od 10 do 12 g/dl (od 6,2 do 7,5 mmol/l) .

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

**Dorośli pacjenci z niewydolnością nerek niepoddawani uprzednio dializie**

Jeżeli dostęp żylny nie jest łatwo dostępny, produkt leczniczy Retacrit może być podawany podskórnie.

*Faza korygowania*

Dawka początkowa wynosi 50 IU/kg mc., 3 razy w tygodniu, w razie potrzeby dawkę można zwiększać każdorazowo o 25 IU/kg mc. (3 razy w tygodniu), aż do osiągnięcia zamierzonego celu terapeutycznego (każdorazowej zmiany dawki należy dokonać w odstępie co najmniej czterech tygodni).

*Faza podtrzymywania*

W fazie podtrzymywania Retacrit można podawać albo 3 razy w tygodniu, albo – w przypadku podawania podskórnego – raz w tygodniu lub raz na 2 tygodnie.

Należy odpowiednio dostosowywać dawkę i odstępy między dawkami, aby utrzymać stężenie hemoglobiny w pożądanym zakresie, czyli od 10 do 12 g/dl (od 6,2 do 7,5 mmol/l). Wydłużenie odstępu między dawkami może wymagać zwiększenia dawki.

Maksymalne dawkowanie nie powinno przekraczać 150 IU/kg mc. 3 razy w tygodniu, 240 IU/kg mc. (maksymalnie 20 000 IU) raz na tydzień lub 480 IU/kg mc. (maksymalnie 40 000 IU) raz na 2 tygodnie.

**Dorośli pacjenci poddawani dializie otrzewnowej**

Jeżeli dostęp żylny nie jest łatwo dostępny, produkt leczniczy Retacrit może być podawany podskórnie.

*Faza korygowania*

Dawka początkowa wynosi 50 IU/kg mc., 2 razy w tygodniu.

*Faza podtrzymywania*

Zalecana dawka podtrzymująca wynosi od 25 do 50 IU/kg mc., 2 razy w tygodniu, w 2 równych wstrzyknięciach.

Należy odpowiednio dostosowywać dawkę, aby utrzymać stężenie hemoglobiny w pożądanym zakresie, czyli od 10 do 12 g/dl (od 6,2 do 7,5 mmol/l).

**Leczenie dorosłych pacjentów z niedokrwistością wywołaną chemioterapią**

Objawy i następstwa niedokrwistości mogą różnić się w zależności od wieku, płci oraz ogólnego nasilenia choroby; wymagane jest przeprowadzenie przez lekarza oceny przebiegu choroby i stanu klinicznego danego pacjenta.

Retacrit należy podawać pacjentom z niedokrwistością [np. ze stężeniem hemoglobiny ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)].

Dawka początkowa wynosi 150 IU/kg mc. podskórnie, 3 razy w tygodniu.

Alternatywnie, Retacrit można podawać w dawce początkowej wynoszącej 450 IU/kg mc. podskórnie, raz w tygodniu.

Należy odpowiednio dostosować dawkę, aby utrzymać stężenie hemoglobiny w pożądanym zakresie, czyli od 10 do 12 g/dl (od 6,2 do 7,5 mmol/l).

Ze względu na zmienność między poszczególnymi pacjentami, sporadycznie u poszczególnych pacjentów można obserwować stężenia hemoglobiny powyżej lub poniżej pożądanego zakresu stężeń. Zmienność stężenia hemoglobiny należy korygować poprzez dostosowanie dawki, z uwzględnieniem pożądanego zakresu stężeń od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać utrzymywania stężenia hemoglobiny na poziomie ponad 12 g/dl (7,5 mmol/l); wskazówki dotyczące właściwej modyfikacji dawki przy wystąpieniu stężeń hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l) podano poniżej.

– Jeśli po 4 tygodniach leczenia stężenie hemoglobiny wzrosło o co najmniej 1 g/dl (0,62 mmol/l) lub zwiększa się liczba retikulocytów o ≥ 40 000 komórek/µl ponad wartość wyjściową, należy utrzymać stosowanie dawki 150 IU/kg podawanych 3 razy w tygodniu, lub 450 IU/kg raz w tygodniu.
– Jeśli zwiększenie stężenia hemoglobiny jest mniejsze niż 1 g/dl (< 0,62 mmol/l), a liczba retikulocytów wzrosła o mniej niż 40 000 komórek/µl ponad wartość wyjściową, należy zwiększyć dawkę do 300 IU/kg mc. podawanych 3 razy w tygodniu. Jeśli po kolejnych 4 tygodniach podawania 300 IU/kg mc. 3 razy w tygodniu stężenie hemoglobiny wzrosło o 1 g/dl (0,62 mmol/l) albo więcej, lub liczba retikulocytów wzrosła o 40 000 komórek/µl lub więcej, należy utrzymać stosowanie dawki 300 IU/kg mc. podawanych 3 razy w tygodniu.
– Jeśli stężenie hemoglobiny zwiększyło się o mniej niż 1 g/dl (< 0,62 mmol/l), zaś liczba retikulocytów wzrosła o mniej niż 40 000 komórek/µl ponad wartość wyjściową, uzyskanie odpowiedzi jest mało prawdopodobne i należy przerwać podawanie leku.

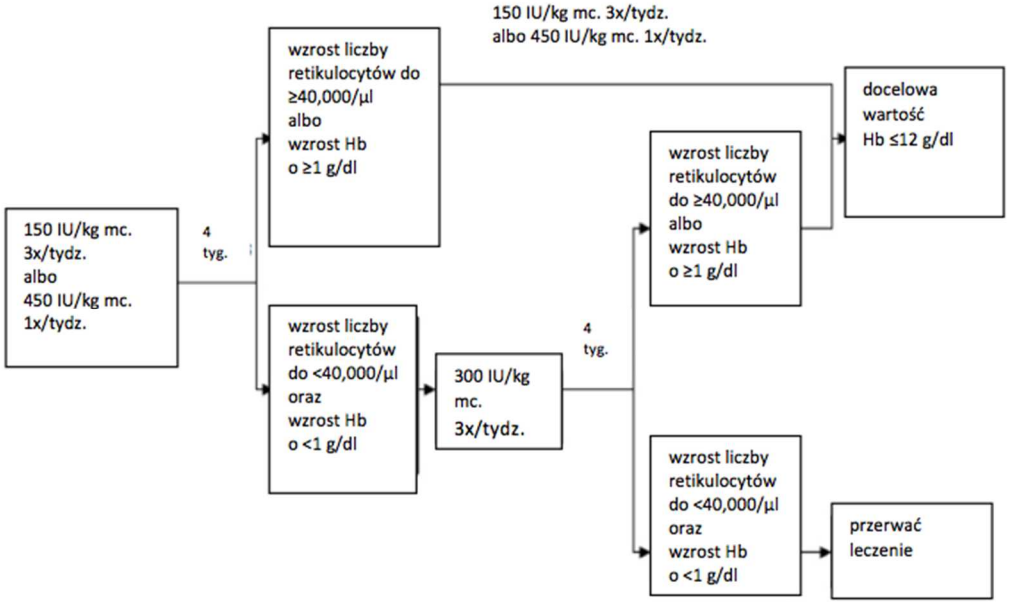
**Dostosowanie dawki w celu utrzymania stężenia hemoglobiny w zakresie od 10 do 12 g/dl (od 6,2 do 7,5 mmol/l)**

Jeśli stężenie hemoglobiny wzrośnie o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) w okresie miesiąca lub jeśli przekroczy 12 g/dl (7,5 mmol/l), dawkę produktu Retacrit należy zmniejszyć o około 25–50%.

Jeśli stężenie hemoglobiny przekroczy 13 g/dl (8,1 mmol/l), podawanie produktu Retacrit należy

przerwać, aż stężenie hemoglobiny spadnie poniżej 12 g/dl (7,5 mmol/l), a następnie wznowić podawanie produktu w dawce obniżonej o 25% w stosunku do poprzedniej dawki.

Zalecany sposób dawkowania przedstawia poniższy schemat*:




*1 g/dl = 0,62 mmol/l; 12 g/dl = 7,5 mmol/l

Należy ściśle monitorować pacjentów, aby zapewnić, że do kontroli objawów niedokrwistości stosowana jest najmniejsza zatwierdzona dawka czynnika stymulującego erytropoetynę (ESA).

Leczenie produktem Retacrit należy kontynuować do upływu miesiąca od zakończenia chemioterapii.

**Leczenie pacjentów dorosłych zakwalifikowanych do zabiegu chirurgicznego z zastosowaniem autotransfuzji**

Pacjenci z łagodną niedokrwistością (wartość hematokrytu od 33 do 39%), wymagającą wcześniejszego podania 4 lub więcej jednostek krwi, powinni być leczeni produktem Retacrit w dawce 600 IU/kg dożylnie, podawanej 2 razy w tygodniu przez 3 tygodnie przed zabiegiem chirurgicznym. Retacrit należy podawać po zakończeniu procedury pobierania krwi autologicznej.

**Leczenie pacjentów dorosłych zakwalifikowanych do dużych operacji ortopedycznych w trybie planowym**

Zalecana dawka produktu Retacrit to 600 IU/kg mc. podawana podskórnie, raz na tydzień przez trzy tygodnie (w dniach: –21, –14 i –7) przed operacją i w dniu operacji.

W przypadku uzasadnionej względami medycznymi konieczności skrócenia czasu przygotowania do operacji do poniżej trzech tygodni Retacrit należy podawać w dawce 300 IU/kg mc. podskórnie raz na dobę przez 10 kolejnych dni przed operacją, w dniu operacji i przez cztery dni po operacji.

Jeśli w okresie przedoperacyjnym stężenie hemoglobiny osiągnie wartość 15 g/dl (9,38 mmol/l) lub większą, podawanie produktu Retacrit należy przerwać i nie podawać kolejnych dawek.

**Leczenie dorosłych pacjentów z MDS z grupy ryzyka niskiego lub pośredniego 1**

Retacrit należy podawać pacjentom z niedokrwistością objawową [u których stężenie hemoglobiny ≤ 10 g/dl (6,2 mmol /l)].

Zalecana dawka początkowa produktu Retacrit to 450 IU/kg mc. (maksymalna całkowita dawka to

40 000 IU) podskórnie raz na tydzień z zachowaniem odstępu między dawkami nie krótszego niż 5 dni.

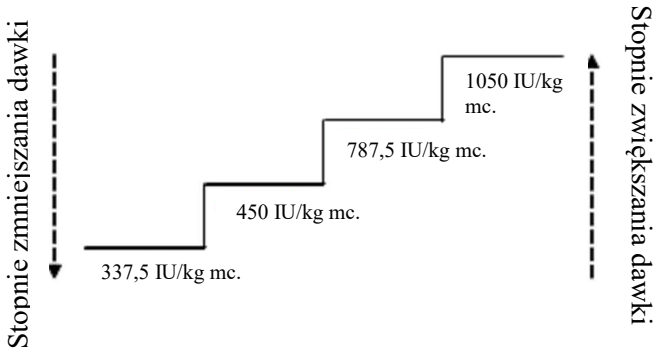
Należy odpowiednio dostosować dawkę, aby utrzymać stężenie hemoglobiny w zakresie docelowym od 10 g/dl do 12 g/dl (od 6,2 do 7,5 mmol/l). Zaleca się, aby pierwszą ocenę odpowiedzi erytroidalnej przeprowadzić po 8–12 tygodniach od rozpoczęcia leczenia. Dawkę należy zwiększać lub zmniejszać stopniowo, za każdym razem o jeden stopień dawkowania (patrz schemat poniżej). Nie wolno dopuścić, aby stężenie hemoglobiny przekroczyło wartość 12 g/dl (7,5 mmol/l).

*Zwiększanie dawki*

Dawki nie należy zwiększać powyżej maksymalnej wartości 1050 IU/kg mc. (całkowita dawka to 80 000 IU) na tydzień. Jeśli po zmniejszeniu dawki odpowiedź erytroidalna cofnie się lub stężenie hemoglobiny spadnie o ≥ 1 g/dl, dawkę należy zwiększyć o jeden stopnień dawkowania. Między kolejnymi stopniami zwiększenia dawki powinny upłynąć co najmniej 4 tygodnie.

*Wstrzymywanie podawania produktu leczniczego i zmniejszanie dawki*

Gdy stężenie hemoglobiny przekroczy 12 g/dl (7,5 mmol/l), leczenie epoetyną zeta należy wstrzymać. Leczenie można wznowić, gdy stężenie hemoglobiny spadnie do wartości < 11 g/dl, rozpoczynając od podawania tej samej dawki lub dawki zmniejszonej o jeden stopień dawkowania, wedle uznania lekarza. Zmniejszenie dawki o jeden stopień dawkowania należy rozważyć w przypadku szybkiego wzrostu stężenia hemoglobiny (> 2 g/dl w ciągu 4 tygodni).




Objawy i następstwa niedokrwistości mogą różnić się w zależności od wieku, płci pacjenta oraz występujących u niego chorób współistniejących. Lekarz powinien dokonać indywidualnej oceny przebiegu klinicznego choroby oraz stanu pacjenta.

*Dzieci i młodzież*

**Leczenie objawowej niedokrwistości u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie**

Objawy i następstwa niedokrwistości mogą różnić się w zależności od wieku, płci oraz chorób towarzyszących; wymagane jest przeprowadzenie przez lekarza oceny przebiegu choroby i stanu klinicznego danego pacjenta.

U pacjentów w wieku dziecięcym zalecany zakres stężeń hemoglobiny wynosi od 9,5 do 11 g/dl (od 5,9 do 6,8 mmol/l). Retacrit należy podawać w celu zwiększenia stężenia hemoglobiny do wartości nie przekraczającej 11 g/dl (6,8 mmol/l). Należy unikać wzrostu stężenia hemoglobiny o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) w okresie czterech tygodni. Jeśli do tego dojdzie, należy odpowiednio zmodyfikować dawkę, zgodnie z podanymi zaleceniami.

Należy ściśle monitorować pacjentów w celu zapewnienia, że stosowana jest najmniejsza zatwierdzona dawka produktu Retacrit do uzyskania odpowiedniej kontroli niedokrwistości i jej

objawów.

Leczenie produktem Retacrit dzieli się na 2 etapy: fazę korygowania i fazę podtrzymywania.

U pacjentów w wieku dziecięcym poddawanych hemodializie, u których dostęp żylny jest łatwo dostępny, preferowane jest podawanie drogą dożylną.

*Faza korygowania*

Dawka początkowa wynosi 50 IU/kg mc. dożylnie, 3 razy w tygodniu.

W razie potrzeby dawkę należy zwiększyć lub zmniejszyć o 25 IU/kg mc. (3 razy w tygodniu) do osiągnięcia pożądanego zakresu stężeń hemoglobiny od 9,5 do 11 g/dl (od 5,9 do 6,8 mmol/l), przy czym każdorazowej zmiany dawki należy dokonać w odstępie co najmniej czterech tygodni.

*Faza podtrzymywania*

Należy odpowiednio dostosowywać dawkę, aby utrzymać stężenie hemoglobiny w pożądanym zakresie, czyli od 9,5 do 11 g/dl (od 5,9 do 6,8 mmol/l).

Zwykle dzieci o masie ciała poniżej 30 kg wymagają stosowania wyższych dawek podtrzymujących niż dzieci o masie ciała powyżej 30 kg oraz dorośli. W badaniach klinicznych stosowano następujące dawki podtrzymujące po 6 miesiącach leczenia.

| | Dawka (IU/kg mc. podawana 3 razy w tygodniu) | |
|---|---|---|
| Masa ciała (kg) | Mediana | Standardowa dawka podtrzymująca |
| < 10 | 100 | 75–150 |
| 10–30 | 75 | 60–150 |
| > 30 | 33 | 30–100 |

Pacjenci w wieku dziecięcym z bardzo niskim początkowym stężeniem hemoglobiny (< 6,8 g/dl, czyli < 4,25 mmol/l) mogą wymagać większych dawek podtrzymujących niż pacjenci, z większym początkowym stężeniem hemoglobiny (> 6,8 g/dl, czyli > 4,25 mmol/l).

**Niedokrwistość u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek przed rozpoczęciem leczenia dializami lub poddawanych dializie otrzewnowej**

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Retacrit u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, przed rozpoczęciem leczenia dializami lub poddawanych dializie otrzewnowej. Aktualne dane dotyczące stosowania epoetyny alfa drogą podskórną w tych populacjach przedstawiono w punkcie 5.1, ale brak jest zaleceń dotyczących dawkowania.

**Leczenie pacjentów w wieku dziecięcym z niedokrwistością wywołaną chemioterapią**

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności epoetyny alfa u pacjentów w wieku dziecięcym otrzymujących chemioterapię (patrz punkt 5.1).

**Leczenie pacjentów w wieku dziecięcym zakwalifikowanych do zabiegu chirurgicznego z zastosowaniem autotransfuzji**

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności epoetyny alfa u pacjentów w wieku dziecięcym. Brak dostępnych danych.

**Leczenie pacjentów w wieku dziecięcym zakwalifikowanych do dużych operacji ortopedycznych w trybie planowym**

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności epoetyny alfa u pacjentów w wieku dziecięcym. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego.

Przed użyciem strzykawki z produktem Retacrit należy odczekać, aż osiągnie ona temperaturę pokojową. Zwykle trwa to od 15 do 30 minut.

**Leczenie objawowej niedokrwistości u pacjentów dorosłych z przewlekłą niewydolnością nerek**

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, u których dostęp żylny jest rutynowo dostępny (pacjenci poddawani hemodializie), preferowaną drogą podawania produktu Retacrit jest droga dożylna.

Jeżeli dostęp żylny nie jest łatwo dostępny (pacjenci jeszcze niepoddawani dializie ani dializie otrzewnowej), produkt leczniczy Retacrit może być podawany we wstrzyknięciu podskórnym.

**Leczenie pacjentów dorosłych z niedokrwistością wywołaną chemioterapią**

Retacrit należy podawać we wstrzyknięciu podskórnym.

**Leczenie pacjentów dorosłych zakwalifikowanych do zabiegu chirurgicznego z zastosowaniem autotransfuzji**

Retacrit należy podawać dożylnie.

**Leczenie pacjentów dorosłych zakwalifikowanych do dużych operacji ortopedycznych w trybie planowym**

Retacrit należy podawać we wstrzyknięciu podskórnym.

**Leczenie pacjentów dorosłych z MDS z grupy ryzyka niskiego lub pośredniego 1**

Retacrit należy podawać we wstrzyknięciu podskórnym.

**Leczenie niedokrwistości objawowej u poddawanych hemodializie pacjentów w wieku dziecięcym z przewlekłą niewydolnością nerek**

U pacjentów w wieku dziecięcym z przewlekłą niewydolnością nerek, u których dostęp żylny jest rutynowo dostępny (pacjenci poddawani hemodializie), preferowaną drogą podawania produktu Retacrit jest droga dożylna.

**Podanie dożylne**

W zależności od dawki całkowitej produkt należy podawać przez co najmniej jedną do pięciu minut. U pacjentów poddawanych hemodializie produkt można podawać w postaci szybkiego wstrzyknięcia dożylnego (bolusa) w trakcie sesji dializy przez odpowiedni port żylny w drenie dializacyjnym. Iniekcję można też wykonać na zakończenie sesji dializy do drenu podłączonego do igły umieszczonej w przetoce, a następnie do drenu należy podać 10 ml izotonicznego roztworu chlorku sodu w celu jego przepłukania i zapewnienia skutecznego wstrzyknięcia produktu do krążenia pacjenta (patrz Dawkowanie, **„Dorośli pacjenci poddawani hemodializie”**).

Wolniejsze podawanie zaleca się u pacjentów, którzy na leczenie reagują objawami grypopodobnymi (patrz punkt 4.8).

Nie należy podawać produktu Retacrit w infuzji dożylnej lub w połączeniu z roztworami innych produktów leczniczych (więcej informacji, patrz punkt 6.6).

**Podanie podskórne**

Zwykle podczas jednego wstrzyknięcia nie należy przekraczać maksymalnej objętości 1 ml.
W przypadku większych objętości wstrzyknięcie należy podać w więcej niż jedno miejsce.

Wstrzyknięcia należy podawać w kończyny lub przednią ścianę brzucha.

W sytuacji gdy lekarz ustali, że pacjent lub jego opiekun może samodzielnie bezpiecznie i skutecznie podawać Retacrit podskórnie, należy przekazać instrukcje dotyczące prawidłowego dawkowania i sposobu podawania produktu.

Jak w przypadku innych produktów przeznaczonych do wstrzykiwania, należy sprawdzić, czy roztwór nie zawiera cząstek stałych i czy nie zmienił barwy.

„Instrukcja samodzielnego wstrzykiwania leku Retacrit" znajduje się na końcu ulotki dla pacjenta.

## 4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Produktu Retacrit ani żadnej innej erytropoetyny nie należy podawać pacjentom, u których po leczeniu którąkolwiek erytropoetyną wystąpiła wybiórcza aplazja czerwonokrwinkowa (PRCA – *pure red cell aplasia*) (patrz punkt 4.4).

Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze.

U pacjentów otrzymujących Retacrit należy przestrzegać wszystkich przeciwwskazań związanych z pobieraniem krwi autologicznej.

Zastosowanie produktu Retacrit u pacjentów zakwalifikowanych do dużych operacji ortopedycznych, podczas których nie będzie przeprowadzana autotransfuzja, jest przeciwwskazane w przypadku zaawansowanej choroby tętnic wieńcowych, obwodowych, szyjnych lub mózgowych, w tym u chorych ze świeżym zawałem serca lub epizodem mózgowo-naczyniowym.

Pacjenci zakwalifikowani do zabiegu chirurgicznego, którzy z rożnych przyczyn nie mogą otrzymywać odpowiedniej profilaktyki przeciwzakrzepowej.

## 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

<u>Identyfikowalność</u>

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

<u>Informacje ogólne</u>

U wszystkich pacjentów otrzymujących epoetynę zeta należy ściśle monitorować ciśnienie krwi i w razie konieczności podjąć leczenie w celu kontroli ciśnienia tętniczego. Epoetynę zeta należy stosować z zachowaniem ostrożności w przypadku nieleczonego, nieskutecznie leczonego lub słabo kontrolowanego nadciśnienia tętniczego. Może zajść konieczność wprowadzenia dodatkowego

leczenia przeciw nadciśnieniu lub zwiększenia już prowadzonego leczenia przeciw nadciśnieniu. Jeśli ciśnienie krwi nie poddaje się kontroli, należy przerwać leczenie epoetyną zeta.

Podczas leczenia epoetyną zeta u pacjentów z uprzednio prawidłowym lub niskim ciśnieniem tętniczym krwi dochodziło do przełomu nadciśnieniowego z encefalopatią i drgawkami, wymagającego natychmiastowej pomocy lekarskiej i intensywnej opieki medycznej. Należy zwrócić szczególną uwagę na pojawiające się nagle kłujące bóle głowy przypominające migrenę, które mogą być sygnałem ostrzegawczym (patrz punkt 4.8).

Epoetynę zeta należy ostrożnie stosować u pacjentów z padaczką, drgawkami w wywiadzie lub schorzeniami predysponującymi do występowania drgawek, takimi jak zakażenia ośrodkowego układu nerwowego lub przerzuty nowotworowe do mózgu.

Epoetynę zeta należy stosować ostrożnie u pacjentów z przewlekłą niewydolnością wątroby. Nie określono bezpieczeństwa stosowania epoetyny zeta u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

U pacjentów otrzymujących czynniki stymulujące erytropoezę obserwowano zwiększoną częstość zdarzeń zakrzepowych (patrz punkt 4.8). Do zdarzeń tych zalicza się: zakrzepicę żylną i tętniczą oraz zatorowość (w tym przypadki zakończone zgonem), np. zakrzepicę żył głębokich, zatory płucne, zakrzepicę naczyń siatkówki i zawał mięśnia sercowego. Ponadto opisywano zdarzenia naczyniowo-mózgowe (w tym zawał mózgu, krwotok mózgowy i przemijające napady niedokrwienne mózgu).

Należy starannie rozważyć stosunek opisywanego ryzyka powyższych zdarzeń zakrzepowych do korzyści wynikających z leczenia epoetyną zeta, szczególnie u pacjentów z istniejącymi czynnikami ryzyka zdarzeń zakrzepowych, w tym otyłością i zaburzeniami zakrzepowymi w wywiadzie (np. zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna lub epizod naczyniowo-mózgowy).

U wszystkich pacjentów należy ściśle kontrolować stężenie hemoglobiny ze względu na możliwość zwiększonego ryzyka zdarzeń zakrzepowo-zatorowych i zgonu u pacjentów leczonych przy stężeniu hemoglobiny przekraczającym zakres ustalony dla danego wskazania terapeutycznego.

Podczas leczenia epoetyną zeta może dojść do umiarkowanego (w zakresie normy), zależnego od dawki, zwiększenia liczby płytek krwi. Zwiększenie to przemija w miarę trwania leczenia. Ponadto zgłaszano przypadki nadmiernej trombocytemii. Zaleca się regularne kontrolowanie liczby płytek krwi przez pierwsze 8 tygodni leczenia.

Przed rozpoczęciem leczenia epoetyną zeta oraz każdorazowo przy podejmowaniu decyzji o podwyższeniu dawki należy dokonać oceny pod kątem innych przyczyn niedokrwistości (niedobór żelaza, kwasu foliowego lub witaminy $B_{12}$, zatrucie glinem, zakażenia lub stany zapalne, utrata krwi, hemoliza i włóknienie szpiku kostnego o dowolnej etiologii ) i wdrożyć ich leczenie. W większości przypadków, jednocześnie ze zwiększeniem wartości hematokrytu występuje zmniejszenie stężenia ferrytyny w surowicy. Aby zapewnić optymalną reakcję na epoetynę zeta, należy zapewnić odpowiednie zapasy żelaza a w razie potrzeby włączyć suplementację żelaza (patrz punkt 4.2):

– u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, u których stężenie ferrytyny w surowicy wynosi poniżej 100 ng/ml, zaleca się suplementację żelaza (żelazo elementarne w dawce od 200 do 300 mg na dobę doustnie u dorosłych i w dawce od 100 do 200 mg na dobę doustnie u dzieci);

– u pacjentów z nowotworami, u których wysycenie transferyny wynosi poniżej 20%, zaleca się suplementację żelaza (żelazo elementarne w dawce od 200 do 300 mg na dobę doustnie);

– u pacjentów zakwalifikowanych do pobierania krwi autologicznej należy włączyć suplementację żelaza (żelazo elementarne w dawce 200 mg na dobę doustnie) kilka tygodni przed przystąpieniem do pobierania krwi autologicznej, aby przed rozpoczęciem leczenia epoetyną zeta osiągnąć duży zapas żelaza w organizmie i utrzymać go przez cały okres jej stosowania;

– u pacjentów zakwalifikowanych do dużego planowego zabiegu ortopedycznego należy stosować suplementację żelaza (w dawce 200 mg żelaza elementarnego na dobę doustnie) przez cały okres leczenia epoetyną zeta. W celu uzyskania odpowiednich zapasów żelaza suplementację należy w miarę możliwości wdrożyć przed rozpoczęciem leczenia epoetyną zeta.

Bardzo rzadko u pacjentów leczonych epoetyną zeta obserwowano rozwój lub nasilenie objawów porfirii. Epoetynę zeta należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z porfirią.

W związku z leczeniem epoetyną zgłaszano ciężkie niepożądane reakcje skórne, w tym zespół Stevensa-Johnsona (SJS, ang. *Stevens-Johnson syndrome*) i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN, ang. *toxic epidermal necrolysis*), które mogą zagrażać życiu a nawet kończyć się zgonem. Więcej takich przypadków obserwowano w związku ze stosowaniem epoetyn długodziałających.

W momencie przepisywania niniejszego produktu należy poinformować pacjenta o podmiotowych i przedmiotowych objawach reakcji skórnych oraz ściśle monitorować go pod kątem ich wystąpienia. Jeżeli pojawią się objawy wskazujące na tego typu reakcje, należy natychmiast przerwać stosowanie produktu Retacrit i rozważyć inny sposób leczenia.

Jeśli w wyniku stosowania produktu Retacrit u pacjenta wystąpiła ciężka reakcja skórna, jak zespół Stevensa-Johnsona lub toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, w żadnym wypadku nie wolno wznawiać leczenia produktem leczniczym Retacrit u tego pacjenta.

Przechodzenie z jednego czynnika pobudzającego erytropoezę na inny powinno odbywać się wyłącznie pod odpowiednim nadzorem.

Wybiórcza aplazja czerwonokrwinkowa (PRCA)

Zgłaszano przypadki wybiórczej aplazji czerwonokrwinkowej (PRCA, ang. *pure red cell aplasia*) zależnej od przeciwciał, która rozwijała się w okresie od kilku miesięcy do kilku lat po rozpoczęciu leczenia epoetyną. Zgłaszano też przypadki u pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C leczonych interferonem i rybawiryną, u których jednocześnie stosowano czynniki stymulujące erytropoezę. Epoetyna zeta nie jest dopuszczona do stosowania w leczeniu niedokrwistości związanej z wirusowym zapaleniem wątroby typu C.

U pacjentów z nagłym spadkiem skuteczności, definiowanym jako zmniejszenie stężenia hemoglobiny (o 1–2 g/dl na miesiąc) wraz ze zwiększeniem zapotrzebowania na przetoczenia, należy skontrolować liczbę retikulocytów i zbadać typowe przyczyny braku reakcji na produkt leczniczy (np. niedobór żelaza, kwasu foliowego lub witaminy $B_{12}$, zatrucie glinem, zakażenia lub stany zapalne, utrata krwi, hemoliza i włóknienie szpiku kostnego o dowolnej etiologii).

Stwierdzenie paradoksalnego zmniejszenia stężenia hemoglobiny i rozwoju ciężkiej niedokrwistości z małą liczbą retikulocytów powinno prowadzić do przerwania leczenia i wykonania badań w kierunku przeciwciał przeciw erytropoetynom. Należy ponadto rozważyć wykonanie badania szpiku kostnego celem rozpoznania PRCA.

Nie należy rozpoczynać leczenia żadnym innym czynnikiem pobudzającym erytropoezę ze względu na ryzyko reakcji krzyżowej.

Leczenie objawowej niedokrwistości u pacjentów dorosłych oraz dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek leczonych epoetyną zeta stężenie hemoglobiny należy regularnie kontrolować do chwili osiągnięcia stabilnego poziomu, a następnie dokonywać pomiarów okresowych.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek szybkość przyrostu stężenia hemoglobiny powinna wynosić około 1 g/dl (0,62 mmol/l) na miesiąc i nie powinna przekraczać 2 g/dl (1,25 mmol/l) na miesiąc, w celu zminimalizowania ryzyka nasilenia nadciśnienia tętniczego.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek stężenie hemoglobiny podczas leczenia podtrzymującego nie powinno przekraczać górnej granicy zakresu stężeń hemoglobiny, zgodnie z zaleceniami w punkcie 4.2. W badaniach klinicznych obserwowano zwiększone ryzyko zgonu i ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych, gdy czynniki pobudzające erytropoezę były podawane w celu uzyskania stężenia hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l).

W badaniach klinicznych z grupą kontrolną nie wykazano istotnych korzyści związanych z podawaniem epoetyny, gdy stężenie hemoglobiny wzrastało ponad poziom konieczny do opanowania objawów niedokrwistości i do uniknięcia przetoczenia krwi.

Należy zachować ostrożność podczas zwiększania dawki produktu Retacrit u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, ponieważ wysokie skumulowane dawki epoetyny mogą zwiększać ryzyko zgonu oraz ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych i naczyniowo-mózgowych. U pacjentów ze słabą reakcją wzrostową hemoglobiny na epoetyny należy rozważyć inne przyczyny tego stanu rzeczy (patrz punkty 4.2 i 5.1).

Pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek otrzymujących epoetynę zeta we wstrzyknięciu podskórnym należy regularnie monitorować w celu wykrycia spadku skuteczności, definiowanego jako brak lub osłabienie reakcji na leczenie epoetyną zeta u pacjentów, którzy w przeszłości na takie leczenie reagowali. Stan ten cechuje się utrzymującym się zmniejszeniem stężenia hemoglobiny mimo zwiększenia dawki epoetyny zeta (patrz punkt 4.8).

U niektórych pacjentów przyjmujących epoetynę zeta w dłuższych odstępach między dawkami (rzadziej niż raz w tygodniu), mogą się nie utrzymywać odpowiednie stężenia hemoglobiny (patrz punkt 5.1) i konieczne może być zwiększenie dawki epoetyny zeta. Należy regularnie kontrolować stężenie hemoglobiny.

U pacjentów poddawanych hemodializie opisywano przypadki zakrzepicy przetoki, szczególnie u pacjentów ze skłonnością do niedociśnienia tętniczego lub u pacjentów z przetoką tętniczo-żylną z powikłaniami (np. zwężenia, tętniaki). U takich pacjentów zaleca się wczesną rewizję przetoki i profilaktykę zakrzepicy, na przykład poprzez stosowanie kwasu acetylosalicylowego.

W pojedynczych przypadkach obserwowano hiperkaliemię, chociaż nie ustalono związku przyczynowego. U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek należy monitorować stężenie elektrolitów w surowicy. W przypadku stwierdzenia zwiększonego lub rosnącego stężenia potasu w surowicy, oprócz właściwego leczenia hiperkaliemii należy rozważyć przerwanie stosowania epoetyny zeta do czasu wyrównania stężenia potasu w surowicy.

W trakcie leczenia epoetyną zeta często konieczne jest zwiększenie dawki heparyny stosowanej podczas hemodializy ze względu na zwiększenie hematokrytu. Brak optymalnej heparynizacji może spowodować niedrożność układu dializacyjnego.

Z dostępnych danych wynika, że wyrównanie niedokrwistości epoetyną zeta u dorosłych pacjentów z niewydolnością nerek niepoddawanych jeszcze dializie nie przyspiesza progresji niewydolności nerek.

<u>Leczenie pacjentów z niedokrwistością wywołaną chemioterapią</u>

U pacjentów z nowotworami leczonych epoetyną zeta należy regularnie kontrolować stężenia hemoglobiny do chwili osiągnięcia stabilnego poziomu, a następnie dokonywać pomiarów okresowych.

Epoetyny są czynnikami wzrostu, których głównym działaniem jest stymulowanie wytwarzania krwinek czerwonych. Receptory erytropoetynowe mogą ulegać ekspresji na powierzchni różnych

komórek nowotworowych. Podobnie jak w przypadku wszystkich czynników wzrostu, istnieje obawa, że epoetyny mogą stymulować wzrost nowotworów.

Nie można wykluczyć, że stymulujące erytropoezę przyczyniają się do progresji nowotworu lub skrócenia czasu przeżycia wolnego od progresji choroby. W badaniach klinicznych z grupą kontrolną stwierdzono związek między stosowaniem epoetyny zeta i innych czynników stymulujących erytropoezę a zmniejszeniem kontroli lokoregionalnej nowotworu lub ze skróceniem całkowitego czasu przeżycia, a mianowicie:

- zmniejszenie kontroli lokoregionalnej u poddawanych radioterapii pacjentów z zaawansowanymi nowotworami złośliwymi głowy i szyi, gdy czynnik stymulujący erytropoezę podawano w celu uzyskania stężenia hemoglobiny powyżej 14 g/dl (8,7 mmol/l);

- skrócenie całkowitego czasu przeżycia i zwiększenie liczby zgonów związanych z progresją choroby po 4 miesiącach u pacjentów z przerzutowym rakiem piersi poddawanych chemioterapii, gdy czynnik stymulujący erytropoezę podawano w celu uzyskania stężenia hemoglobiny w zakresie od 12 do 14 g/dl (7,5 do 8,7 mmol/l);

- zwiększone ryzyko zgonu, gdy czynnik stymulujący erytropoezę podawano w celu uzyskania poziomu stężenia hemoglobiny wynoszącego 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacjentów z czynnym nowotworem złośliwym, którzy nie byli poddawani ani chemioterapii, ani radioterapii. Stosowanie czynników stymulujących erytropoezę w tej populacji pacjentów nie jest wskazane;

- na podstawie wstępnej analizy, u pacjentów z przerzutowym rakiem piersi poddawanych chemioterapii obserwowano 9% wzrost ryzyka PD lub zgonu w grupie otrzymującej epoetynę zeta w połączeniu ze standardową terapią i zwiększenie o 15% ryzyka, którego nie można wykluczyć statystycznie, gdy czynnik stymulujący erytropoezę podawano w celu uzyskania stężenia hemoglobiny w zakresie od 10 do 12 g/dl (6,2 do 7,5 mmol/l).

W związku z powyższym, w niektórych sytuacjach klinicznych preferowaną metodą leczenia niedokrwistości u pacjentów z nowotworami powinny być przetoczenia krwi. Decyzję o rozpoczęciu leczenia rekombinowaną erytropoetyną należy podjąć w oparciu o ocenę stosunku korzyści do ryzyka z udziałem danego pacjenta, biorąc pod uwagę specyficzny kontekst kliniczny. Przeprowadzając tę ocenę, powinno się uwzględnić rodzaj nowotworu i stadium jego zaawansowania, stopień niedokrwistości, przewidywany czas przeżycia oraz warunki, w jakich pacjent jest leczony, a także preferencje pacjenta (patrz punkt 5.1).

Podczas oceny zasadności leczenia epoetyną zeta pacjentów z nowotworami poddawanych chemioterapii (pacjenci, którzy mogą wymagać przetoczenia krwi), należy wziąć pod uwagę trwające 2–3 tygodnie opóźnienie między podaniem czynnika stymulujący erytropoezę a pojawieniem się krwinek czerwonych wytworzonych pod wpływem erytropoetyny.

Pacjenci zakwalifikowani do zabiegu chirurgicznego z zastosowaniem autotransfuzji

Należy przestrzegać wszystkich specjalnych ostrzeżeń i specjalnych środków ostrożności związanych z procedurami przedoperacyjnymi w autologicznych przetoczeniach krwi, szczególnie z rutynowymi procedurami uzupełniania objętości krwi.

Pacjenci zakwalifikowani do dużych operacji ortopedycznych w trybie planowym

W okresie okołooperacyjnym należy zawsze przestrzegać zasad dobrej praktyki zarządzania produktami krwi.

Pacjenci zakwalifikowani do dużych planowych zabiegów ortopedycznych powinni otrzymywać odpowiednią profilaktykę przeciwzakrzepową, ponieważ u chorych poddawanych zabiegom operacyjnym mogą wystąpić zaburzenia zakrzepowe i naczyniowe, zwłaszcza u osób z istniejącymi

chorobami sercowo-naczyniowymi. Ponadto należy podjąć szczególne środki ostrożności u pacjentów ze skłonnością do rozwoju zakrzepicy żył głębokich. Również u pacjentów z wyjściowym stężeniem hemoglobiny > 13 g/dl (> 8,1 mmol/l) nie można wykluczyć, że leczenie epoetyną zeta może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem zaburzeń zakrzepowych w okresie pooperacyjnym. Z tego względu epoetyny zeta nie należy stosować u pacjentów z wyjściowym stężeniem hemoglobiny > 13 g/dl (> 8,1 mmol/l).

Substancje pomocnicze

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

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu".

## 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Brak dowodów, które by potwierdzały wpływ epoetyny zeta na metabolizm innych produktów leczniczych.

Produkty lecznicze zmniejszające erytropoezę mogą zmniejszać odpowiedź na epoetynę zeta.

Istnieje możliwość interakcji z cyklosporyną , gdyż jest ona wiązana jest przez erytrocyty. Jeśli epoetyna zeta stosowana jest równocześnie z cyklosporyną, należy kontrolować stężenie cyklosporyny we krwi pacjenta i dostosować dawki cyklosporyny odpowiednio do wzrastających wartości hematokrytu.

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

U dorosłych pacjentek z przerzutowym rakiem piersi jednoczesne podawanie podskórne epoetyny alfa w dawce 40 000 IU/ml i trastuzumabu 6 mg/kg mc. nie miało wpływu na farmakokinetykę trastuzumabu.

## 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania epoetyny zeta u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). W związku z tym epoetynę zeta należy stosować w okresie ciąży tylko wtedy, kiedy potencjalna korzyść przewyższa potencjalne nad ryzyko dla płodu. Nie zaleca się stosowania epoetyny zeta u pacjentek w ciąży zakwalifikowanych do zabiegu chirurgicznego z autotransfuzją.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy egzogenna epoetyna zeta przenika do mleka ludzkiego. Epoetynę zeta należy stosować z zachowaniem ostrożności u kobiet karmiących piersią. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać leczenie produktem Retacrit, biorąc pod uwagę korzyści wynikające z karmienia piersią dla dziecka i korzyści wynikające z leczenia dla karmiącej matki.

Nie zaleca się stosowania epoetyny zeta u karmiących piersią pacjentek zakwalifikowanych do zabiegu chirurgicznego z autotransfuzją.

Płodność

Brak badań oceniających potencjalny wpływ epoetyny zeta na płodność mężczyzn i kobiet.

## 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

Retacrit nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

## 4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występującym działaniem niepożądanym w trakcie leczenia epoetyną alfa jest zależne od dawki zwiększenie ciśnienia tętniczego lub nasilenie rozpoznanego wcześniej nadciśnienia tętniczego. Należy monitorować ciśnienie tętnicze, szczególnie na początku leczenia (patrz punkt 4.4).

Najczęściej występujące działania niepożądane pojawiające się w badaniach klinicznych dotyczących epoetyny alfa to: biegunka, nudności, wymioty, gorączka i ból głowy. Mogą też wystąpić objawy grypopodobne, szczególnie na początku leczenia.

W badaniach z wydłużonymi odstępami w dawkowaniu u dorosłych pacjentów z niewydolnością nerek, niepoddawanych uprzednio dializie, zgłaszano niedrożność dróg oddechowych, obejmującą przypadki niedrożności górnych dróg oddechowych, niedrożności nosa i zapalenia nosogardzieli.

U pacjentów otrzymujących czynniki stymulujące erytropoezę obserwowano zwiększoną częstość występowania zdarzeń zakrzepowych w obrębie naczyń (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania epoetyny alfa oceniano u 2 094 osób z niedokrwistością spośród łącznie 3417 osób biorących udział w 25 randomizowanych badaniach z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanych stosowaniem placebo lub standardem opieki. Analiza obejmowała 228 pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek leczonych epoetyną alfa w 4 badaniach dotyczących przewlekłej niewydolności nerek (2 badania w stadium przed dializą [N = 131 narażonych pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek] i 2 badania w stadium dializy [N = 97 narażonych pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek]); 1404 narażonych pacjentów z nowotworami w 16 badaniach dotyczących niedokrwistości wywołanej chemioterapią; 147 narażonych pacjentów w 2 badaniach dotyczących autologicznego przetaczania krwi; 213 narażonych pacjentów w 1 badaniu dotyczącym okresu przedoperacyjnego i 102 narażonych pacjentów w 2 badaniach dotyczących MDS. Działania niepożądane zgłaszane przez ≥1% pacjentów leczonych epoetyną alfa w tych badaniach zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Ocena częstości: bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 do <10); niezbyt często (≥1/1 000 do <100); rzadko (≥1/10 000 do <1 000); bardzo rzadko (<10 000); częstość nieznana (nie można ocenić częstości na podstawie dostępnych danych).

| Klasyfikacja układów i narządów według MedDRA | Działanie niepożądane | Częstość występowania |
|---|---|---|
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | Erytroblastopenia zależna od przeciwciał[3] | Rzadko |
| | Nadpłytkowość | |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | Hiperkaliemia[1] | Niezbyt często |
| Zaburzenia układu immunologicznego | Reakcje nadwrażliwości[3] | Niezbyt często |
| | Reakcje anafilaktyczne[3] | Rzadko |
| Zaburzenia układu nerwowego | Ból głowy | Często |
| | Drgawki | Niezbyt często |
| Zaburzenia naczyniowe | Nadciśnienie tętnicze, zakrzepica żylna i tętnicza[2] | Często |
| | Przełom nadciśnieniowy[3] | Nieznana |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | Kaszel | Często |
| | Niedrożność dróg oddechowych | Niezbyt często |
| Zaburzenia żołądka i jelit | Biegunka, nudności, wymioty | Bardzo często |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | Wysypka | Często |
| | Pokrzywka[3] | Niezbyt często |
| | Obrzęk angioneurotyczny[3] | Nieznana |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | Ból stawów, ból kości, ból mięśni, Bóle kończyn | Często |
| Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne | Porfiria ostra przerywana [3] | Rzadko |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Gorączka | Bardzo często |
| | Dreszcze, objawy grypopodobne, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk obwodowy | Często |
| | Nieskuteczność produktu leczniczego[3] | Nieznana |
| Badania diagnostyczne | Dodatni wynik badania na obecność przeciwciał anty-erytropoetyny | Rzadko |

[2] Często w przypadku dializy

[3] W tym tętnicze i żylne zdarzenia prowadzące do zgonu lub nie, takie jak zakrzepica żył głębokich, zatory płucne, zakrzepica siatkówki, zakrzepica tętnicza (w tym zawał mięśnia sercowego), zdarzenia naczyniowo-mózgowe (w tym zawał mózgu i krwotok mózgowy), przemijające napady niedokrwienne, zakrzepica przetoki (dotyczy także sprzętu do dializy) i zakrzepica w obrębie tętniaka przetoki tętniczo-żylnej

[4] Temat poruszony w podpunkcie i (lub) w punkcie 4.4

Opis wybranych działań niepożądanych

Zgłaszano reakcje nadwrażliwości, między innymi przypadki wysypki (w tym pokrzywka), reakcje anafilaktyczne i obrzęk naczynioruchowy (patrz punkt 4.4).

W związku z leczeniem epoetyną zgłaszano ciężkie niepożądane reakcje skórne, w tym zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, które mogą zagrażać życiu, a nawet kończyć się zgonem (patrz punkt 4.4).

Podczas leczenia epoetyną zeta pacjentów z uprzednio prawidłowym lub niskim ciśnieniem tętniczym krwi dochodziło do przełomu nadciśnieniowego z encefalopatią i drgawkami, wymagającego natychmiastowej pomocy lekarskiej i intensywnej opieki medycznej. Należy zwrócić szczególną uwagę na pojawiające się nagle kłujące bóle głowy przypominające migrenę, które mogą być sygnałem ostrzegawczym (patrz punkt 4.4).

Bardzo rzadko, w mniej niż jednym przypadku na 10 000 pacjentolat, zgłaszano wybiórczą aplazję czerwonokrwinkową zależną od przeciwciał, która rozwijała się w okresie od kilku miesięcy do kilku lat po rozpoczęciu leczenia epoetyną (patrz punkt 4.4). Więcej przypadków zgłaszano w przypadku podania we wstrzyknięciu podskórnym niż przy podaniu dożylnym.

*Dorośli pacjenci z MDS z grupy ryzyka niskiego lub pośredniego 1*

W wieloośrodkowym badaniu klinicznym z randomizacją, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną otrzymującą placebo, u 4 (4,7%) pacjentów wystąpiły naczyniowe zdarzenia zakrzepowe (nagły zgon, udar niedokrwienny mózgu, zatorowość i zapalenie żył). Wszystkie te zdarzenia zostały stwierdzone w grupie pacjentów otrzymujących epoetynę alfa i pojawiły się w pierwszych 24 tygodniach badania. W trzech przypadkach były to potwierdzone naczyniowe zdarzenia zakrzepowe, natomiast w czwartym przypadku (nagły zgon) zatoru zakrzepowego nie potwierdzono. U dwóch pacjentów istniały znaczące czynniki ryzyka (migotanie przedsionków, niewydolność serca i zakrzepowe zapalenie żył).

*Pacjenci w wieku dziecięcym z przewlekłą niewydolnością nerek poddawani hemodializie*

Ekspozycja pacjentów w wieku dziecięcym z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie zarówno w badaniach klinicznych, jak i w okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu jest ograniczona. W tej grupie pacjentów nie zgłaszano działań niepożądanych specyficznych dla tej grupy wiekowej, których nie wymieniono w tabeli powyżej lub działań niepożądanych, które nie wynikały z choroby podstawowej.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

### 4.9 Przedawkowanie

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

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki stosowane w niedokrwistości, erytropoetyna,
kod ATC: B03XA01

Retacrit jest produktem leczniczym biopodobnym. Szczegółowe informacje są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: http://www.ema.europa.eu.

Mechanizm działania

Erytropoetyna (EPO) to hormon glikoproteinowy wytwarzany głównie przez nerki w odpowiedzi na niedotlenienie, który odgrywa kluczową rolę w regulowaniu wytwarzania czerwonych krwinek. EPO bierze udział we wszystkich fazach rozwoju erytrocytów, a swoje zasadnicze działanie wywiera na poziomie prekursorów erytroidowych. Po połączeniu się z receptorem na powierzchni komórki, EPO aktywuje szlaki transdukcji sygnałów, które zaburzają apoptozę i stymulują proliferację

erytrocytów. Rekombinowana ludzka EPO (epoetyna zeta), podlegająca ekspresji w komórkach jajnika chomika chińskiego, posiada sekwencję 165 aminokwasów, która jest identyczna z sekwencją ludzkiej erytropoetyny moczowej; przy czym obie te substancje są nie do odróżnienia za pomocą standardowych testów czynnościowych. Masa cząsteczkowa erytropoetyny wynosi od 32 000 do 40 000 daltonów.

Erytropoetyna jest czynnikiem wzrostu, który przede wszystkim stymuluje wytwarzanie krwinek czerwonych. Receptory dla erytropoetyny mogą występować na powierzchni komórek różnych nowotworów.

Działanie farmakodynamiczne

*Zdrowi ochotnicy*

Po podaniu pojedynczych dawek epoetyny alfa (od 20 000 do 160 000 IU podskórnie) obserwowano odpowiedź zależną od dawki dla badanych znaczników farmakodynamicznych, w tym: retikulocytów, krwinek czerwonych i hemoglobiny. Dla zmian odsetka retikulocytów odnotowano wyraźną zależność stężenia od czasu, cechującą się szczytem i powrotem do wartości początkowej. Dla krwinek czerwonych i hemoglobiny zależność była mniej wyraźna. Generalnie, wartość wszystkich znaczników farmakodynamicznych zwiększała się liniowo wraz ze wzrostem dawki, osiągając maksymalną odpowiedź przy najwyższych dawkach.

W kolejnych badaniach farmakodynamicznych porównywano dawkę 40 000 IU podawaną raz w tygodniu z dawką 150 IU/kg mc. podawaną 3 razy w tygodniu. Mimo różnic w zależnościach stężenia od czasu odpowiedź farmakodynamiczna (mierzona na podstawie zmian w odsetku retikulocytów, stężenia hemoglobiny i liczby krwinek czerwonych) w obu schematach była podobna. W dodatkowych badaniach porównywano stosowanie epoetyny alfa w dawce 40 000 IU raz w tygodniu ze stosowaniem jej co dwa tygodnie w dawkach od 80 000 do 120 000 IU podskórnie. Zasadniczo, na podstawie wyników tych badań farmakodynamicznych z udziałem zdrowych osób, stwierdzono, że schemat dawkowania polegający na podawaniu 40 000 IU raz w tygodniu wydaje się być bardziej skuteczny w stymulowaniu wytwarzania krwinek czerwonych niż podawanie leku co dwa tygodnie, mimo obserwowanego podobieństwa w stymulacji wytwarzania retikulocytów w jednotygodniowych i dwutygodniowych schematach dawkowania.

*Przewlekła niewydolność nerek*

Wykazano, że epoetyna alfa pobudza erytropoezę u pacjentów z niedokrwistością i przewlekłą niewydolnością nerek, w tym zarówno u pacjentów poddawanych dializie, jak i tych, których jeszcze nie poddano dializie. Pierwszą oznaką odpowiedzi na epoetynę alfa jest wzrost liczby retikulocytów w ciągu 10 dni, a następnie wzrost liczby krwinek czerwonych, wzrost stężenia hemoglobiny oraz wzrost hematokrytu, zazwyczaj w ciągu od 2 do 6 tygodni. Odpowiedź w zakresie stężenia hemoglobiny różni się u poszczególnych pacjentów i może zależeć od zapasów żelaza w organizmie oraz od chorób towarzyszących.

*Niedokrwistość wywołana chemioterapią*

Wykazano, że epoetyna alfa podawana 3 razy w tygodniu lub raz w tygodniu powoduje zwiększenie stężenia hemoglobiny i zmniejszenie zapotrzebowania na przetoczenia krwi po pierwszym miesiącu leczenia u pacjentów z nowotworami i z niedokrwistością poddawanych chemioterapii.

W badaniu porównującym schemat dawkowania 150 IU/kg mc. 3 razy w tygodniu ze schematem dawkowania 40 000 IU raz w tygodniu u osób zdrowych oraz pacjentów z nowotworami z niedokrwistością, profile czasowe zmian odsetka retikulocytów, stężenia hemoglobiny i liczby krwinek czerwonych były podobne w obu schematach dawkowania, zarówno u osób zdrowych, jak i u pacjentów z nowotworami i z niedokrwistością. Wartości AUC dla poszczególnych parametrów farmakodynamicznych były podobne przy dawkowaniu 150 IU/kg mc. 3 razy w tygodniu i 40 000 IU raz w tygodniu, zarówno u osób zdrowych, jak i pacjentów z nowotworami i z niedokrwistością.

*Pacjenci dorośli zakwalifikowani do zabiegu chirurgicznego z zastosowaniem autotransfuzji*

Wykazano, że epoetyna alfa stymuluje wytwarzanie krwinek czerwonych w celu wspomagania pobierania krwi własnej oraz ograniczenia spadku stężenia hemoglobiny u dorosłych pacjentów zakwalifikowanych do dużych zabiegów chirurgicznych w trybie planowym, u których nie oczekuje się zgromadzenia zapasu krwi wystarczającej do zaspokojenia ich całkowitych potrzeb związanych z zabiegiem chirurgicznym. Największe efekty obserwuje się u pacjentów z niskim stężeniem hemoglobiny (≤ 13 g/dl, czyli 8,1 mmol/l).

*Leczenie pacjentów dorosłych zakwalifikowanych do dużych operacji ortopedycznych w trybie planowym*

U pacjentów zakwalifikowanych do dużych operacji ortopedycznych w trybie planowym, u których stężenie hemoglobiny przed rozpoczęciem leczenia wynosiło od >10 do 13 g/dl, wykazano, że epoetyna alfa zmniejsza ryzyko konieczności przetoczeń allogenicznych i przyspiesza poprawę parametrów erytroidowych (zwiększenie stężenia hemoglobiny, hematokrytu i liczby retikulocytów).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

*Przewlekła niewydolność nerek*

Epoetynę alfa oceniano w badaniach klinicznych z udziałem pacjentów dorosłych z niedokrwistością i przewlekłą niewydolnością nerek, w tym pacjentów poddawanych hemodializie i pacjentów nie poddawanych uprzednio dializie w leczeniu niedokrwistości i utrzymaniu hematokrytu w docelowym zakresie od 30 do 36%.

W badaniach klinicznych, przy dawkach początkowych od 50 do 150 IU/kg mc. trzy razy w tygodniu, u około 95% wszystkich pacjentów obserwowano odpowiedź kliniczną w postaci istotnego wzrostu hematokrytu. Po około dwóch miesiącach leczenia praktycznie wszyscy pacjenci byli już niezależni od transfuzji. Po osiągnięciu docelowej wartości hematokrytu dawkę podtrzymującą dostosowano indywidualnie dla każdego pacjenta.

W trzech najszerzej zakrojonych badaniach klinicznych z udziałem dorosłych pacjentów poddawanych dializom, mediana dawki podtrzymującej niezbędnej do utrzymania wartości hematokrytu w zakresie od 30 do 36% wyniosła około 75 IU/kg mc. podawanych 3 razy w tygodniu.

W wieloośrodkowym randomizowanym badaniu, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepą próby, kontrolowanym placebo, dotyczącym jakości życia u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie, wykazano klinicznie i statystycznie istotną poprawę w grupie pacjentów leczonych epoetyną alfa w porównaniu z grupą otrzymującą placebo, przy pomiarze zmęczenia, objawów fizykalnych, związków i depresji (kwestionariusz dotyczący choroby nerek, ang. *Kidney Disease Questionnaire*) po sześciu miesiącach leczenia. Pacjentów z grupy leczonej epoetyną alfa włączono do otwartego rozszerzenia badania, które wykazało poprawę jakości ich życia, utrzymującą się przez kolejne 12 miesięcy.

*Pacjenci dorośli z niewydolnością nerek niewymagający jeszcze leczenia dializą*

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, niepoddawanych jeszcze dializie a leczonych epoetyną alfa, średni okres leczenia wynosił prawie pięć miesięcy. U tych pacjentów wystąpiła odpowiedź na leczenie epoetyną alfa zbliżona do obserwowanej u pacjentów poddawanych dializie. Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek niepoddawani jeszcze dializie wykazali zależny od dawki i trwały wzrost wartości hematokrytu zarówno w przypadku podawania epoetyny alfa dożylnie, jak i podskórnie. Przy obu drogach podawania stwierdzono podobne tempo wzrostu hematokrytu. Ponadto wykazano, że epoetyna alfa w dawkach od 75 do 150 IU/kg mc. na tydzień utrzymuje wartość hematokrytu w zakresie od 36 do 38% przez okres do sześciu miesięcy.

W dwóch badaniach z wydłużonym odstępem między dawkami epoetyny alfa (3 razy w tygodniu, raz w tygodniu, raz na 2 tygodnie i raz na 4 tygodnie) u części pacjentów stosujących epoetynę alfa w dłuższych odstępach czasu nie udało się utrzymać na odpowiednim poziomie stężenia hemoglobiny i chorzy ci spełnili określone w protokole kryterium wycofania z badania, ze względu na stężenie hemoglobiny (takich pacjentów było: 0% w grupie dawkowania raz w tygodniu, 3,7% w grupie dawkowania raz na 2 tygodnie i 3,3% w grupie dawkowania raz na 4 tygodnie).

W randomizowanym, prospektywnym badaniu poddano ocenie 1432 pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek i niedokrwistością, którzy nie byli uprzednio poddawani dializoterapii. Pacjentów rozdzielono na grupę leczoną epoetyną alfa podawaną w celu utrzymania stężenia hemoglobiny na poziomie 13,5 g/dl (czyli wyższego niż zalecany) oraz na grupę, w której celem było utrzymanie stężenia hemoglobiny na poziomie 11,3 g/dl. Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (zgon, zawał mięśnia sercowego, udar mózgu lub hospitalizacja z powodu zastoinowej niewydolności serca) wystąpiły u 125 (18%) spośród 715 pacjentów z grupy o wyższym docelowym stężeniu hemoglobiny oraz u 97 (14%) spośród 717 pacjentów z grupy o niższym docelowym stężeniu hemoglobiny (współczynnik ryzyka 1,3; 95% CI: 1,0; 1,7; p = 0,03).

Przeprowadzono *post-hoc* zbiorcze analizy wyników badań klinicznych dotyczących czynników pobudzających erytropoezę u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek (poddawanych dializie, niepoddawanych dializie, u pacjentów z cukrzycą i bez cukrzycy). Stwierdzono tendencję w kierunku wzrostu szacowanego ryzyka zgonów z dowolnej przyczyny, zdarzeń sercowo-naczyniowych i zdarzeń naczyniowo-mózgowych związanych z wyższymi dawkami skumulowanymi ESA, niezależnie od tego, czy pacjenci mieli cukrzycę lub czy byli poddawani dializie (patrz punkty 4.2 i 4.4).

*Leczenie pacjentów z niedokrwistością wywołaną chemioterapią*

Epoetynę alfa oceniano w badaniach klinicznych z udziałem pacjentów dorosłych z niedokrwistością i nowotworem, z guzami limfoidalnymi i litymi oraz z udziałem pacjentów leczonych różnymi schematami chemioterapii, w tym schematami zawierającymi związki platyny i niezawierającymi platyny. W badaniach tych wykazano, że u pacjentów z nowotworami i niedokrwistością epoetyna alfa podawana 3 razy w tygodniu lub raz w tygodniu powoduje zwiększenie stężenia hemoglobiny i zmniejszenie zapotrzebowania na przetoczenia krwi po pierwszym miesiącu leczenia. W niektórych badaniach po fazie prowadzonej w warunkach podwójnie ślepej próby następowała faza otwarta, w której wszyscy pacjenci otrzymywali epoetynę alfa i obserwowano utrzymywanie się efektu.

Z dostępnych danych naukowych wynika, że pacjenci z nowotworami złośliwymi układu krwiotwórczego i z guzami litymi odpowiadają w równym stopniu na leczenie epoetyną alfa oraz, że pacjenci z naciekiem szpiku kostnego przez nowotwór lub bez takiego nacieku, również odpowiadają w takim samym stopniu na leczenie epoetyną alfa. W badaniach dotyczących chemioterapii wykazano porównywalną intensywność chemioterapii w grupach leczonych epoetyną alfa i w grupach otrzymujących placebo na podstawie podobnych pól powierzchni pod krzywą zależności liczby neutrofili od czasu u pacjentów leczonych epoetyną alfa i pacjentów otrzymujących placebo, jak również na podstawie podobnego odsetka pacjentów w grupach leczonych epoetyną alfa i w grupach otrzymujących placebo, u których bezwzględna liczba neutrofili spadła poniżej 1000 i 500 komórek/µl.

W randomizowanym, prospektywnym badaniu, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną otrzymującą placebo, przeprowadzonym z udziałem 375 pacjentów z niedokrwistością z różnymi nowotworami, z wyjątkiem nowotworów szpiku, otrzymujących chemioterapię bez związków platyny, wykazano istotne zmniejszenie następstw związanych z niedokrwistością (np. uczucie zmęczenia, zmniejszenie energii i spadek aktywności), mierzonych przy użyciu następujących narzędzi i skal: skali ogólnej FACT-An (*Functional Assessment of Cancer Therapy-Anaemia*), skali oceny zmęczenia FACT-An oraz skali CLAS (*Cancer Linear Analogue Scale*). W dwóch innych zakrojonych na mniejszą skalę, randomizowanych badaniach klinicznych z grupą kontrolną otrzymującą placebo, nie udało się wykazać istotnej poprawy parametrów jakości życia ocenianej według skali EORTC-QLQ-C30 w pierwszym badaniu i skali CLAS w drugim

badaniu.

Czas przeżycia oraz progresję nowotworu badano w pięciu zakrojonych na szeroką skalę badaniach z udziałem łącznie 2833 pacjentów, z czego cztery z nich prowadzono metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo, a piąte było badaniem otwartym. W badaniu brali udział pacjenci będący w trakcie chemioterapii (dwa badania) lub pacjenci, u których stosowanie czynników stymulujących erytropoezę nie było wskazane: niedokrwistość u pacjentów z nowotworami niepoddawanych chemioterapii oraz pacjenci z nowotworami złośliwymi w obrębie głowy i szyi poddawani radioterapii. Wymagane stężenie hemoglobiny w dwóch badaniach wynosiło > 13 g/dl (> 8,1 mmol/l), a w pozostałych trzech od 12 do 14 g/dl (7,5 do 8,7 mmol/l). W badaniu otwartym nie stwierdzono różnicy w całkowitym czasie przeżycia między pacjentami leczonymi rekombinowaną ludzką erytropoetyną a pacjentami z grupy kontrolnej. W czterech badaniach z grupą kontrolną otrzymującą placebo współczynnik ryzyka dla całkowitego czasu przeżycia wahał się w zakresie od 1,25 do 2,47 na korzyść grupy kontrolnej. Badania te wykazały stałą, niewyjaśnioną, statystycznie znamienną nadmierną liczbę zgonów pacjentów z niedokrwistością związaną z różnymi częstymi nowotworami złośliwymi, którzy otrzymywali rekombinowaną ludzką erytropoetynę, w porównaniu z pacjentami z grupy kontrolnej. Wyników w zakresie całkowitego przeżycia w tych badaniach nie dało się zadowalająco wyjaśnić różnicami w częstości występowania zakrzepicy i związanych z nią powikłań między pacjentami, którzy otrzymywali rekombinowaną ludzką erytropoetynę a pacjentami z grup kontrolnych.

Przeprowadzono również analizę danych zebranych z poziomu pacjentów, dla ponad 13 900 pacjentów z chorobą nowotworową (poddawanych chemioterapii, radioterapii, chemioradioterapii lub niepoddawanych leczeniu) biorących udział w 53 badaniach klinicznych z grupą kontrolną, w których stosowano różne epoetyny. Metaanaliza danych dotyczących całkowitego czasu przeżycia wykazała estymację punktową współczynnika ryzyka wynoszącego 1,06 na korzyść grup kontrolnych (95% CI: 1,00; 1,12; 53 badania obejmujące łącznie 13 933 pacjentów), a dla pacjentów z chorobą nowotworową poddawanych chemioterapii współczynnik ryzyka całkowitego czasu przeżycia wyniósł 1,04 (95% CI: 0,97; 1,11; 38 badań obejmujących łącznie 10 441 pacjentów). Metaanalizy wykazały również konsekwentnie istotnie podwyższone względne ryzyko zdarzeń zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z chorobą nowotworową otrzymujących rekombinowaną ludzką erytropoetynę (patrz punkt 4.4).

Przeprowadzono randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe badanie z udziałem 2098 kobiet z niedokrwistością i przerzutowym rakiem piersi, które otrzymywały chemioterapię pierwszego lub drugiego rzutu. Było to badanie równoważności (ang. *non-inferiority)*, mające na celu wykluczenie 15% wzrostu ryzyka progresji nowotworu lub zgonu w przypadku stosowania epoetyny alfa łącznie ze standardową terapią (SOC, ang. *standard of care*), w porównaniu z samym SOC. Do granicznego punktu zbierania danych klinicznych mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, ang. *progression-free survival*) na podstawie oceny progresji choroby dokonywanej przez badacza wyniosła 7,4 miesiąca w obu badanych grupach (HR 1,09; 95% CI: 0,99, 1,20), co oznacza, że cel badania nie został osiągnięty. W grupie otrzymującej epoetynę alfa w połączeniu z SOC istotnie mniejszy odsetek pacjentek otrzymał transfuzję erytrocytów (5,8% w porównaniu z 11,4% w drugiej grupie), natomiast w grupie otrzymującej epoetynę alfa w połączeniu z SOC u znacznie większego odsetka pacjentów wystąpiły zdarzenia zakrzepowe w obrębie naczyń (2,8% w porównaniu z 1,4% w drugiej grupie). W końcowym rozrachunku odnotowano 1653 zgonów. Mediana całkowitego czasu przeżycia w grupie otrzymującej epoetynę alfa z SOC wynosiła 17,8 miesiąca w porównaniu z 18 miesiącami w grupie otrzymującej tylko SOC (HR 1,07; 95% CI: 0,97, 1,18). Mediana czasu progresji choroby (TTP, ang. *time to progression*) w oparciu o ocenę progresji choroby przez badacza w grupie otrzymującej epoetynę alfa z SOC wynosiła 7,5 miesiąca oraz 7,5 miesiąca w grupie otrzymującej tylko SOC (HR 1,099; 95% CI: 0,998, 1,210). Mediana czasu progresji choroby w oparciu o ocenę progresji choroby przez niezależną komisję oceniającą w grupie otrzymującej epoetynę alfa z SOC wynosiła 8 miesięcy w porównaniu z 8,3 miesiąca w grupie otrzymującej tylko SOC (HR 1,033; 95% CI: 0,924, 1,156).

*Przedoperacyjna donacja krwi własnej pacjenta*

W badaniu z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo, przeprowadzonym z udziałem 204 pacjentów oraz w badaniu prowadzonym metodą pojedynczo ślepej próby, kontrolowanym placebo, przeprowadzonym z udziałem 55 pacjentów, oceniano wpływ epoetyny alfa na umożliwienie autologicznego przetoczenia krwi u pacjentów z niską wartością hematokrytu (≤ 39% i brak niedokrwistości na tle niedoboru żelaza) zakwalifikowanych do dużych operacji ortopedycznych.

W badaniu prowadzonym z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, pacjenci otrzymywali epoetynę alfa w dawce 600 IU/kg mc. albo placebo dożylnie raz na dobę co 3 lub 4 dni przez 3 tygodnie (łącznie 6 dawek). Przeciętnie pacjenci leczeni epoetyną alfa byli w stanie oddać znacznie więcej jednostek krwi (4,5 jednostki) niż pacjenci otrzymujący placebo (3,0 jednostki).

W badaniu prowadzonym z zastosowaniem pojedynczo ślepej próby, pacjenci otrzymywali epoetynę alfa w dawce 300 IU/kg mc. lub 600 IU/kg mc. albo placebo dożylnie raz na dobę co 3 lub 4 dni przez 3 tygodnie (łącznie 6 dawek). Przeciętnie pacjenci leczeni epoetyną alfa również byli w stanie oddać znacznie więcej jednostek krwi (4,4 jednostki przy epoetynie alfa w dawce 300 IU/kg mc. i 4,7 jednostki przy epoetynie alfa w dawce 600 IU/kg mc.) niż pacjenci otrzymujący placebo (2,9 jednostki).

Leczenie epoetyną alfa zmniejszało ryzyko narażenia na konieczność przetoczenia krwi allogenicznej o 50% w porównaniu z pacjentami nieotrzymującymi epoetyny alfa.

*Duże operacje ortopedyczne w trybie planowym*

Wpływ stosowania epoetyny alfa (w dawce 300 IU/kg mc. lub 100 IU/kg mc) na konieczność przetoczenia krwi allogenicznej oceniano w badaniu klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo z udziałem dorosłych pacjentów bez niedoboru żelaza zakwalifikowanych do dużej operacji ortopedycznej stawu biodrowego lub kolanowego w trybie planowym. Epoetynę alfa podawano podskórnie przez okres 10 dni poprzedzających zabieg, w dniu zabiegu oraz przez cztery dni po zabiegu. Pacjentów sklasyfikowano według ich wyjściowego stężenia hemoglobiny (≤ 10 g/dl, > 10 do ≤ 13 g/dl i > 13 g/dl).

Stosowanie epoetyny alfa w dawce 300 IU/kg mc. znacznie zmniejszyło ryzyko allogenicznych przetoczeń krwi u pacjentów z wyjściowym stężeniem hemoglobiny wynoszącym od >10 do ≤13 g/dl. Przetoczeń wymagało 16% pacjentów leczonych epoetyną alfa w dawce 300 IU/kg mc., 23% pacjentów leczonych epoetyną alfa w dawce 100 IU/kg mc. oraz 45% pacjentów otrzymujących placebo.

W otwartym badaniu, prowadzonym w grupach równoległych z udziałem dorosłych pacjentów bez niedoboru żelaza z wyjściowym stężeniem hemoglobiny wynoszącym od ≥ 10 do ≤ 13 g/dl, którzy byli zakwalifikowani do dużej operacji ortopedycznej stawu biodrowego lub kolanowego, porównywano stosowanie epoetyny alfa w dawce 300 IU/kg mc. podskórnie codziennie przez 10 dni przed zabiegiem, w dniu zabiegu i przez cztery dni po zabiegu ze stosowaniem epoetyny alfa w dawce 600 IU/kg mc. podskórnie raz na tydzień przez 3 tygodnie przed zabiegiem oraz w dniu zabiegu.

Średni wzrost stężenia hemoglobiny od okresu przed leczeniem do momentu przed zabiegiem w grupie otrzymującej 600 IU/kg raz w tygodniu (1,44 g/dl) był dwukrotnie wyższy niż w grupie otrzymującej 300 IU/kg codziennie (0,73 g/dl). Średnie stężenia hemoglobiny były podobne w obu grupach pacjentów przez cały okres pooperacyjny.

Skutkiem odpowiedzi erytropoetycznej obserwowanej w obu leczonych grupach były podobne częstości transfuzji (16% w grupie otrzymującej 600 IU/kg raz w tygodniu i 20% w grupie otrzymującej 300 IU/kg codziennie).

*Leczenie dorosłych pacjentów z MDS z grupy ryzyka niskiego i pośredniego 1*

W wieloośrodkowym badaniu klinicznym z randomizacją, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną otrzymującą placebo, oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania epoetyny alfa u dorosłych pacjentów z niedokrwistością i MDS z grupy ryzyka niskiego lub pośredniego 1.

Podczas wizyty przesiewowej pacjentów poddano stratyfikacji ze względu na stężenie erytropoetyny w surowicy (sEPO) i wcześniejsze transfuzje. Najważniejsze parametry wyjściowe pacjentów, u których stężenie erytropoetyny w surowicy wynosiło < 200 mU/ml, przedstawiono w poniższej tabeli.

| **Wyjściowa charakterystyka pacjentów, u których podczas wizyty przesiewowej stężenie sEPO wynosiło < 200 mU/ml** | | |
|---|---|---|
| | Grupy leczenia po randomizacji | |
| | Epoetyna alfa | Placebo |
| Łączna liczba pacjentów (N)[b] | 85[a] | 45 |
| sEPO < 200 mU/ml podczas wizyty przesiewowej (N) | 71 | 39 |
| Hemoglobina (g/l) | | |
| N | 71 | 39 |
| Średnia | 92,1 (8,57) | 92,1 (8,51) |
| Mediana | 94,0 | 96,0 |
| Zakres | (71; 109) | (69; 105) |
| 95% CI dla średniej | (90,1; 94,1) | (89,3; 94,9) |
| Wcześniejsze transfuzje | | |
| N | 71 | 39 |
| Tak | 31 (43,7%) | 17 (43,6%) |
| ≤ 2 jednostek KKCz | 16 (51,6%) | 9 (52,9%) |
| > 2 i ≤ 4 jednostek KKCz | 14 (45,2%) | 8 (47,1%) |
| > 4 jednostek KKCz | 1 (3,2%) | 0 |
| Nie | 40 (56,3%) | 22 (56,4%) |
| [a] W przypadku jednego pacjenta nie podano informacji na temat sEPO.<br>[b] W populacji pacjentów, u których sEPO wynosiło ≥ 200 mU/ml, 13 pacjentów włączono do grupy otrzymującej epoetynę alfa, a 6 do grupy otrzymującej placebo. | | |

Odpowiedź erytroidalną zdefiniowano zgodnie z kryteriami IWG (*International Working Group*) z 2006 roku jako zwiększenie stężenia hemoglobiny o ≥ 1,5 g/dl względem wartości wyjściowych lub zmniejszenie liczby przetaczanych jednostek koncentratu krwinek czerwonych (KKCz) o bezwzględną liczbę co najmniej 4 jednostek co 8 tygodni w stosunku do liczby odnotowanej 8 tygodni przed dniem rozpoczęcia badania oraz czas utrzymywania się odpowiedzi wynoszący co najmniej 8 tygodni.

Odpowiedź erytroidalną podczas pierwszych 24 tygodni badania uzyskano u 27 z 85 (31,8%) pacjentów w grupie otrzymującej epoetynę alfa oraz u 2 z 45 (4,4%) pacjentów w grupie otrzymującej placebo (p < 0,001). Wszyscy pacjenci, u których uzyskano odpowiedź, zaliczali się do warstwy, w której podczas wizyty przesiewowej wartość sEPO wynosiła < 200 mU/ml. W populacji tej odpowiedź erytoidalną w okresie pierwszych 24 tygodni badania uzyskano u 20 z 40 (50%) pacjentów, którzy nie byli wcześniej poddawani transfuzjom, oraz u 7 z 31 (22,6%) pacjentów, którzy byli wcześniej poddawani transfuzjom (u dwóch pacjentów poddawanych wcześniejszym transfuzjom osiągnięto pierwszorzędowy punkt końcowy, czyli zmniejszenie liczby przetaczanych jednostek KKCz o bezwzględną liczbę co najmniej 4 jednostek co 8 tygodni w stosunku do liczby odnotowanej 8 tygodni przed dniem rozpoczęcia badania).

Mediana czasu od dnia rozpoczęcia badania do przeprowadzenia pierwszej transfuzji była dłuższa w grupie pacjentów otrzymujących epoetynę alfa niż w grupie otrzymującej placebo (odpowiednio 49 i 37 dni, p = 0,046). Różnica ta była istotna statystycznie. Po 4 tygodniach leczenia w grupie pacjentów otrzymujących epoetynę alfa stwierdzono dodatkowe wydłużenie czasu do pierwszej transfuzji (142 w porównaniu z 50 dniami w grupie placebo, p = 0,007). W grupie otrzymującej epoetynę alfa odsetek

pacjentów, u których występowała konieczność przeprowadzania transfuzji, zmniejszył się z 51,8% w okresie 8 tygodni przed rozpoczęciem badania do 24,7% w okresie pomiędzy 16. a 24. tygodniem, natomiast w grupie otrzymującej placebo odsetek ten, w tym samym okresie, zwiększył się z 48,9% do 54,1%.

Dzieci i młodzież

*Przewlekła niewydolność nerek*

Stosowanie epoetyny alfa oceniano w otwartym nierandomizowanym, 52-tygodniowym badaniu klinicznym z otwartym zakresem dawek, z udziałem pacjentów w wieku dziecięcym z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie. Mediana wieku pacjentów włączonych do badania wynosiła 11,6 roku (zakres od 0,5 do 20,1 roku).

Epoetyna alfa była podawana po dializie w dawce 75 IU/kg mc./tydzień dożylnie w 2 lub 3 dawkach podzielonych, stopniowo zwiększając dawkę o 75 IU/kg mc./tydzień co 4 tygodnie (do maksymalnie 300 IU/kg mc./tydzień), aby uzyskać wzrost stężenia hemoglobiny o 1 g/dl/miesiąc. Wymagany zakres stężeń hemoglobiny wynosił od 9,6 do 11,2 g/dl. Poziom ten osiągnięto u 81% pacjentów. Mediana czasu do osiągnięcia wartości docelowej zakresu stężeń hemoglobiny wynosiła 11 tygodni, a mediana stosowanej dawki w momencie osiągnięcia wartości docelowej wynosiła 150 IU/kg mc./tydzień. Spośród pacjentów, którzy osiągnęli wymaganą wartość, 90% stosowało schemat dawkowania trzy razy na tydzień.

Po 52 tygodniach, 57% pacjentów nadal uczestniczyło w badaniu i otrzymywało medianę dawki 200 IU/kg mc./tydzień.

Dane kliniczne dotyczące podawania podskórnego u dzieci są ograniczone. W pięciu niewielkich, otwartych badaniach bez grupy kontrolnej (liczba pacjentów wahała się od 9 do 22, łącznie N = 72) epoetyna alfa była podawana podskórnie dzieciom w dawce początkowej od 100 IU/kg mc./tydzień do 150 IU/kg mc./tydzień, z możliwością zwiększenia dawki do 300 IU/kg mc./tydzień. W powyższych badaniach większość stanowili pacjenci nie poddawani uprzednio dializie (N = 44), 27 pacjentów poddawano dializie otrzewnowej, a 2 pacjentów hemodializie. Wiek pacjentów mieścił się w przedziale od 4 miesięcy do 17 lat. Zasadniczo badania te miały ograniczenia metodologiczne, ale leczenie wiązało się z pozytywną tendencją w kierunku większych stężeń hemoglobiny. Nie odnotowano niespodziewanych zdarzeń niepożądanych (patrz punkt 4.2).

*Niedokrwistość wywołana chemioterapią*

W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, trwającym 16 tygodni i w randomizowanym, kontrolowanym placebo otwartym badaniu trwającym 20 tygodni oceniano epoetynę alfa w dawce 600 IU/kg mc. (podawaną dożylnie lub podskórnie raz w tygodniu) u dzieci i młodzieży z niedokrwistością, otrzymujących chemioterapię mielosupresyjną w leczeniu różnych nowotworów wieku dziecięcego z wyjątkiem nowotworów szpiku.

W 16-tygodniowym badaniu (n = 222) w grupie pacjentów leczonych epoetyną alfa nie odnotowano statystycznie istotnego wpływu leczenia na wyniki, w oparciu o odpowiedzi pacjentów lub rodziców uzyskane przy zastosowaniu Pediatrycznego Kwestionariusza Jakości Życia (PedsQL, ang. *Paediatric Quality of Life Inventory*) lub na wyniki w Module Onkologicznym (*Cancer Module*), w porównaniu z placebo (pierwszorzędowy punkt końcowy). Ponadto, nie zaobserwowano statystycznie istotnej różnicy w odsetkach pacjentów wymagających przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych, między grupą otrzymującą epoetynę alfa, a grupą otrzymującą placebo.

W badaniu 20-tygodniowym (n = 225) nie zaobserwowano istotnej różnicy w pierwszorzędowym punkcie końcowym, czyli odsetku pacjentów wymagających przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych po 28. dniu badania (62% pacjentów w grupie leczonej epoetyną alfa i 69% pacjentów w grupie otrzymującej standardową terapię).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po wstrzyknięciu podskórnym stężenie erytropoetyny osiąga wartość szczytową między 12 a 18 godzinami po podaniu.

Nie stwierdzono zjawiska kumulowania się leku w przypadku podania wielokrotnego dawki 600 IU/kg mc. podskórnie raz na tydzień

Biodostępność bezwzględna erytropoetyny po podaniu podskórnym u zdrowych osób wynosi około 20%.

Dystrybucja

Po podaniu dożylnym dawek 50 i 100 IU/kg mc. zdrowym osobom, średnia objętość dystrybucji wynosiła 49,3 ml/kg. Po podaniu dożylnym erytropoetyny pacjentom z przewlekłą niewydolnością nerek, objętość dystrybucji mieściła się w zakresie od 57 do 107 ml/kg po podaniu pojedynczej dawki (12 IU/kg mc.) i od 42 do 64 ml/kg po podaniu wielokrotnym (48–192 IU/kg mc.). Objętość dystrybucji jest zatem nieco większa od przestrzeni zajmowanej przez osocze.

Eliminacja

Okres półtrwania erytropoetyny po dożylnym podaniu wielokrotnych dawek wynosi około 4 godzin u zdrowych osób. Szacuje się, że okres półtrwania dla drogi podskórnej wynosi około 24 godzin u zdrowych osób.

Średnia wartość CL/F u zdrowych osób przy schemacie dawkowania 150 IU/kg mc. 3 razy w tygodniu wyniosła 31,2 ml/h/kg, a przy 40 000 IU raz w tygodniu 12,6 ml/h/kg. Średnia wartość CL/F u pacjentów z nowotworami z niedokrwistością przy dawkowaniu 150 IU/kg mc. 3 razy w tygodniu wyniosła 45,8 ml/h/kg, a przy 40 000 IU raz w tygodniu - 11,3 ml/h/kg. U większości pacjentów z nowotworami i z niedokrwistością otrzymujących chemioterapię cykliczną, wartość CL/F po podskórnym podaniu dawek 40 000 IU raz w tygodniu i 150 IU/kg mc. 3 razy w tygodniu była niższa w porównaniu z wartościami tego parametru u osób zdrowych.

Liniowość lub nieliniowość

U osób zdrowych odnotowano proporcjonalny do dawki wzrost stężenia erytropoetyny w surowicy po podaniu dożylnym 150 i 300 IU/kg mc. 3 razy w tygodniu. Podawanie pojedynczych dawek erytropoetyny od 300 do 2400 IU/kg mc. podskórnie wykazało liniową zależność pomiędzy średnią wartością $C_{max}$ a dawką oraz między średnią wartością AUC a dawką. U osób zdrowych zaobserwowano odwrotną zależność pomiędzy klirensem a dawką.

W badaniach przeprowadzonych w celu zbadania wydłużonych odstępów między dawkami (40 000 IU raz na tydzień oraz 80 000, 100 000 i 120 000 IU raz na dwa tygodnie) odnotowano linową, ale nieproporcjonalną do dawki, zależność między średnią wartością $C_{max}$ a dawką oraz między średnią wartością AUC a dawką w stanie stacjonarnym.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Erytropoetyny wykazują zależny od dawki, lecz niezależny od drogi podania, wpływ na parametry hematologiczne.

Dzieci i młodzież

U pacjentów w wieku dziecięcym z przewlekłą niewydolnością nerek przy dożylnym podawaniu erytropoetyny w dawkach wielokrotnych stwierdzono okres półtrwania wynoszący w przybliżeniu

od 6,2 do 8,7 godzin. Profil farmakokinetyczny erytropoetyn u dzieci i młodzieży wydaje się być podobny do stwierdzanego u dorosłych.

Dane farmakokinetyczne u noworodków są ograniczone.

W badaniu z udziałem 7 przedwcześnie urodzonych noworodków z bardzo niską masą ciała i 10 zdrowych osób dorosłych, którym podawano dożylnie erytropoetynę, stwierdzono w przybliżeniu od 1,5 raza do 2 razy większą objętość dystrybucji oraz w przybliżeniu 3 razy większy klirens u noworodków urodzonych przedwcześnie w porównaniu do zdrowych osób dorosłych.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek okres półtrwania podanej dożylnie erytropoetyny jest nieco dłuższy niż u osób zdrowych, wynosi około 5 godzin.

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksykologicznych dotyczących podania wielokrotnego, prowadzonych na psach i szczurach, ale nie na małpach, leczenie epoetyną alfa wiązało się z subklinicznym włóknieniem szpiku kostnego. Włóknienie szpiku kostnego jest znanym powikłaniem przewlekłej niewydolności nerek u ludzi i może być związane z wtórną nadczynnością przytarczyc lub z nieznanymi czynnikami. Częstość występowania włóknienia szpiku kostnego nie była zwiększona w badaniu obejmującym pacjentów poddawanych hemodializie, których leczono epoetyną alfa przez 3 lata, w porównaniu z grupą kontrolną pacjentów poddawanych dializie, którzy nie byli leczeni epoetyną alfa.

Epoetyna alfa nie indukuje mutacji genów bakterii (test Amesa), aberracji chromosomalnych w komórkach ssaków, powstawania mikrojąder u myszy ani mutacji genów w miejscu HGPRT.

Nie przeprowadzono długoterminowych badań rakotwórczości. Sprzeczne doniesienia w literaturze, opierające się na wynikach badań *in vitro* prowadzonych na próbkach guzów ludzkich, wskazują na potencjalną rolę erytropoetyn jako czynników stymulujących proliferację komórek nowotworowych. Nie ma pewności co do tego, czy obserwacje te mają znaczenie kliniczne.

W hodowli komórek ludzkiego szpiku kostnego, epoetyna alfa stymuluje swoiście erytropoezę i nie ma wpływu na leukopoezę. Nie stwierdzono działania cytotoksycznego epoetyny alfa na komórki szpiku kostnego.

Badania na zwierzętach wykazały, że epoetyna alfa podawana w dawkach tygodniowych, przekraczających w przybliżeniu 20-krotnie zalecaną dawkę tygodniową u ludzi, powoduje zmniejszenie masy płodu, opóźnienia kostnienia i zwiększenie śmiertelności płodów. Zmiany te interpretowane są jako wtórne do zmniejszonego przyrostu masy ciała matki, przy czym znaczenie tych skutków dla ludzi nie jest znane, ze względu na stosowane wielkości dawek leczniczych.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Disodu fosforan dwuwodny
Sodu diwodorofosforan dwuwodny
Sodu chlorek
Wapnia chlorek dwuwodny
Polisorbat 20
Glicyna
Leucyna
Izoleucyna
Treonina

Kwas glutaminowy
Fenyloalanina
Woda do wstrzykiwań
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)
Kwas solny (do ustalenia pH)

## 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności.

## 6.3 Okres ważności

30 miesięcy

## 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (w temperaturze od 2°C do 8°C). Należy ściśle przestrzegać tego zakresu temperatur do momentu podania produktu pacjentowi.

W celu ambulatoryjnego stosowania produkt leczniczy można przechowywać poza lodówką, bez ponownego umieszczania w niej, przez maksymalnie 3 dni w temperaturze nieprzekraczającej 25°C. Jeśli do końca tego okresu produkt leczniczy nie zostanie zużyty, należy go zutylizować.

Nie zamrażać i nie wstrząsać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

## 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Retacrit 1000 IU/0,3 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
Ampułkostrzykawka ze szkła typu I z zamocowaną na stałe stalową igłą i powlekaną teflonem końcówką tłoka, z osłonką lub bez osłonki igły lub z zabezpieczeniem igły typu Needle-Trap.
Każda ampułkostrzykawka zawiera 0,3 ml roztworu do wstrzykiwań.
Każde opakowanie zawiera 1 lub 6 ampułkostrzykawek.

Retacrit 2000 IU/0,6 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
Ampułkostrzykawka ze szkła typu I z zamocowaną na stałe stalową igłą i powlekaną teflonem końcówką tłoka, z osłonką lub bez osłonki igły lub z zabezpieczeniem igły typu Needle-Trap.
Każda ampułkostrzykawka zawiera 0,6 ml roztworu do wstrzykiwań.
Każde opakowanie zawiera 1 lub 6 ampułkostrzykawek.

Retacrit 3000 IU/0,9 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
Ampułkostrzykawka ze szkła typu I z zamocowaną na stałe stalową igłą i powlekaną teflonem końcówką tłoka, z osłonką lub bez osłonki igły lub z zabezpieczeniem igły typu Needle-Trap.
Każda ampułkostrzykawka zawiera 0,9 ml roztworu do wstrzykiwań.
Każde opakowanie zawiera 1 lub 6 ampułkostrzykawek.

Retacrit 4000 IU/0,4 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
Ampułkostrzykawka ze szkła typu I z zamocowaną na stałe stalową igłą i powlekaną teflonem końcówką tłoka, z osłonką lub bez osłonki igły lub z zabezpieczeniem igły typu Needle-Trap.
Każda ampułkostrzykawka zawiera 0,4 ml roztworu do wstrzykiwań.
Każde opakowanie zawiera 1 lub 6 ampułkostrzykawek.

Retacrit 5000 IU/0,5 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
Ampułkostrzykawka ze szkła typu I z zamocowaną na stałe stalową igłą i powlekaną teflonem końcówką tłoka, z osłonką lub bez osłonki igły lub z zabezpieczeniem igły typu Needle-Trap.

Każda ampułkostrzykawka zawiera 0,5 ml roztworu do wstrzykiwań.
Każde opakowanie zawiera 1 lub 6 ampułkostrzykawek.

Retacrit 6000 IU/0,6 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
Ampułkostrzykawka ze szkła typu I z zamocowaną na stałe stalową igłą i powlekaną teflonem końcówką tłoka, z osłonką lub bez osłonki igły lub z zabezpieczeniem igły typu Needle-Trap.
Każda ampułkostrzykawka zawiera 0,6 ml roztworu do wstrzykiwań.
Każde opakowanie zawiera 1 lub 6 ampułkostrzykawek.

Retacrit 8000 IU/0,8 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
Ampułkostrzykawka ze szkła typu I z zamocowaną na stałe stalową igłą i powlekaną teflonem końcówką tłoka, z osłonką lub bez osłonki igły lub z zabezpieczeniem igły typu Needle-Trap.
Każda ampułkostrzykawka zawiera 0,8 ml roztworu do wstrzykiwań.
Każde opakowanie zawiera 1 lub 6 ampułkostrzykawek.

Retacrit 10 000 IU/1 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
Ampułkostrzykawka ze szkła typu I z zamocowaną na stałe stalową igłą i powlekaną teflonem końcówką tłoka, z osłonką lub bez osłonki igły lub z zabezpieczeniem igły typu Needle-Trap.
Każda ampułkostrzykawka zawiera 1 ml roztworu do wstrzykiwań.
Każde opakowanie zawiera 1 lub 6 ampułkostrzykawek.

Retacrit 20 000 IU/0,5 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
Ampułkostrzykawka ze szkła typu I z zamocowaną na stałe stalową igłą i powlekaną teflonem końcówką tłoka, z osłonką lub bez osłonki igły lub z zabezpieczeniem igły typu Needle-Trap.
Każda ampułkostrzykawka zawiera 0,5 ml roztworu do wstrzykiwań.
Każde opakowanie zawiera 1, 4 lub 6 ampułkostrzykawek.
Opakowanie zbiorcze zawiera 6 (6 opakowań po 1) ampułkostrzykawek.

Retacrit 30 000 IU/0,75 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
Ampułkostrzykawka ze szkła typu I z zamocowaną na stałe stalową igłą i powlekaną teflonem końcówką tłoka, z osłonką lub bez osłonki igły lub z zabezpieczeniem igły typu Needle-Trap.
Każda ampułkostrzykawka zawiera 0,75 ml roztworu do wstrzykiwań.
Każde opakowanie zawiera 1, 4 lub 6 ampułkostrzykawek.
Opakowanie zbiorcze zawiera 4 (4 opakowania po 1) ampułkostrzykawki.

Retacrit 40 000 IU/1 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
Ampułkostrzykawka ze szkła typu I z zamocowaną na stałe stalową igłą i powlekaną teflonem końcówką tłoka, z osłonką lub bez osłonki igły lub z zabezpieczeniem igły typu Needle-Trap.
Każda ampułkostrzykawka zawiera 1 ml roztworu do wstrzykiwań.
Każde opakowanie zawiera 1, 4 lub 6 ampułkostrzykawek.
Opakowanie zbiorcze zawiera 4 (4 opakowania po 1) ampułkostrzykawki

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## 6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Nie należy używać produktu Retacrit i należy się go pozbyć, jeśli:
- zamknięcie uszczelniające jest naruszone
- roztwór nie jest bezbarwny lub zawiera widoczne cząstki
- roztwór wyciekł z ampułkostrzykawki lub wewnątrz blistra widoczne są skropliny
- wiadomo lub istnieje przypuszczenie, że produkt został przypadkowo zamrożony
- zaistniała awaria lodówki.

Produkt przeznaczony jest wyłącznie do jednorazowego użycia. Z każdej strzykawki należy podać tylko jedną dawkę produktu Retacrit.

Nie wstrząsać.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## 7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

## 8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Retacrit 1000 IU/0,3 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
EU/1/07/431/001 1 ampułkostrzykawka
EU/1/07/431/002 6 ampułkostrzykawek
EU/1/07/431/026 1 ampułkostrzykawka z osłonką igły
EU/1/07/431/027 6 ampułkostrzykawek z osłonką igły
EU/1/07/431/054 1 ampułkostrzykawka z zabezpieczeniem igły typu Needle-Trap
EU/1/07/431/055 6 ampułkostrzykawek z zabezpieczeniem igły typu Needle-Trap

Retacrit 2000 IU/0,6 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
EU/1/07/431/003 1 ampułkostrzykawka
EU/1/07/431/004 6 ampułkostrzykawek
EU/1/07/431/028 1 ampułkostrzykawka z osłonką igły
EU/1/07/431/029 6 ampułkostrzykawek z osłonką igły
EU/1/07/431/056 1 ampułkostrzykawka z zabezpieczeniem igły typu Needle-Trap
EU/1/07/431/057 6 ampułkostrzykawek z zabezpieczeniem igły typu Needle-Trap

Retacrit 3000 IU/0,9 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
EU/1/07/431/005 1 ampułkostrzykawka
EU/1/07/431/006 6 ampułkostrzykawek
EU/1/07/431/030 1 ampułkostrzykawka z osłonką igły
EU/1/07/431/031 6 ampułkostrzykawek z osłonką igły
EU/1/07/431/058 1 ampułkostrzykawka z zabezpieczeniem igły typu Needle-Trap
EU/1/07/431/059 6 ampułkostrzykawek z zabezpieczeniem igły typu Needle-Trap

Retacrit 4000 IU/0,4 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
EU/1/07/431/007 1 ampułkostrzykawka
EU/1/07/431/008 6 ampułkostrzykawek
EU/1/07/431/032 1 ampułkostrzykawka z osłonką igły
EU/1/07/431/033 6 ampułkostrzykawek z osłonką igły
EU/1/07/431/060 1 ampułkostrzykawka z zabezpieczeniem igły typu Needle-Trap
EU/1/07/431/061 6 ampułkostrzykawek z zabezpieczeniem igły typu Needle-Trap

Retacrit 5000 IU/0,5 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
EU/1/07/431/009 1 ampułkostrzykawka
EU/1/07/431/010 6 ampułkostrzykawek
EU/1/07/431/034 1 ampułkostrzykawka z osłonką igły
EU/1/07/431/035 6 ampułkostrzykawek z osłonką igły
EU/1/07/431/062 1 ampułkostrzykawka z zabezpieczeniem igły typu Needle-Trap
EU/1/07/431/063 6 ampułkostrzykawek z zabezpieczeniem igły typu Needle-Trap

Retacrit 6000 IU/0,6 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
EU/1/07/431/011 1 ampułkostrzykawka
EU/1/07/431/012 6 ampułkostrzykawek
EU/1/07/431/036 1 ampułkostrzykawka z osłonką igły
EU/1/07/431/037 6 ampułkostrzykawek z osłonką igły
EU/1/07/431/064 1 ampułkostrzykawka z zabezpieczeniem igły typu Needle-Trap
EU/1/07/431/065 6 ampułkostrzykawek z zabezpieczeniem igły typu Needle-Trap

Retacrit 8000 IU/0,8 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
EU/1/07/431/013 1 ampułkostrzykawka
EU/1/07/431/014 6 ampułkostrzykawek
EU/1/07/431/038 1 ampułkostrzykawka z osłonką igły
EU/1/07/431/039 6 ampułkostrzykawek z osłonką igły
EU/1/07/431/066 1 ampułkostrzykawka z zabezpieczeniem igły typu Needle-Trap
EU/1/07/431/067 6 ampułkostrzykawek z zabezpieczeniem igły typu Needle-Trap

Retacrit 10 000 IU/1 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
EU/1/07/431/015 1 ampułkostrzykawka
EU/1/07/431/016 6 ampułkostrzykawek
EU/1/07/431/040 1 ampułkostrzykawka z osłonką igły
EU/1/07/431/041 6 ampułkostrzykawek z osłonką igły
EU/1/07/431/068 1 ampułkostrzykawka z zabezpieczeniem igły typu Needle-Trap
EU/1/07/431/069 6 ampułkostrzykawek z zabezpieczeniem igły typu Needle-Trap

Retacrit 20 000 IU/0,5 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
EU/1/07/431/017 1 ampułkostrzykawka
EU/1/07/431/020 4 ampułkostrzykawki
EU/1/07/431/021 6 ampułkostrzykawek
EU/1/07/431/042 1 ampułkostrzykawka z osłonką igły
EU/1/07/431/045 4 ampułkostrzykawki z osłonką igły
EU/1/07/431/046 6 ampułkostrzykawek z osłonką igły
EU/1/07/431/051 6 (6 x 1) ampułkostrzykawek (opakowanie zbiorcze)
EU/1/07/431/070 1 ampułkostrzykawka z zabezpieczeniem igły typu Needle-Trap
EU/1/07/431/071 4 ampułkostrzykawki z zabezpieczeniem igły typu Needle-Trap
EU/1/07/431/072 6 ampułkostrzykawek z zabezpieczeniem igły typu Needle-Trap

Retacrit 30 000 IU/0,75 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
EU/1/07/431/018 1 ampułkostrzykawka
EU/1/07/431/022 4 ampułkostrzykawki
EU/1/07/431/023 6 ampułkostrzykawek
EU/1/07/431/043 1 ampułkostrzykawka z osłonką igły
EU/1/07/431/047 4 ampułkostrzykawki z osłonką igły
EU/1/07/431/048 6 ampułkostrzykawek z osłonką igły
EU/1/07/431/052 4 (4 x 1) ampułkostrzykawki (opakowanie zbiorcze)
EU/1/07/431/073 1 ampułkostrzykawka z zabezpieczeniem igły typu Needle-Trap
EU/1/07/431/074 4 ampułkostrzykawki z zabezpieczeniem igły typu Needle-Trap
EU/1/07/431/075 6 ampułkostrzykawek z zabezpieczeniem igły typu Needle-Trap

Retacrit 40 000 IU/1 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
EU/1/07/431/019 1 ampułkostrzykawka
EU/1/07/431/024 4 ampułkostrzykawki
EU/1/07/431/025 6 ampułkostrzykawek
EU/1/07/431/044 1 ampułkostrzykawka z osłonką igły
EU/1/07/431/049 4 ampułkostrzykawki z osłonką igły
EU/1/07/431/050 6 ampułkostrzykawek z osłonką igły
EU/1/07/431/053 4 (4 x 1) ampułkostrzykawki (opakowanie zbiorcze)
EU/1/07/431/076 1 ampułkostrzykawka z zabezpieczeniem igły typu Needle-Trap

EU/1/07/431/077 4 ampułkostrzykawki z zabezpieczeniem igły typu Needle-Trap
EU/1/07/431/078 6 ampułkostrzykawek z zabezpieczeniem igły typu Needle-Trap

## 9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 grudnia 2007 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 15 listopada 2012 r.

## 10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu.

**ANEKS II**

**A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**

**B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

**C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

**D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

Norbitec GmbH
Pinnauallee 4
D-25436 Uetersen
Niemcy

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
D-61118 Bad Vilbel
Niemcy

Hospira Zagreb d.o.o.
Prudnička cesta 60
10291 Prigorje Brdovečko
Chorwacja

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

## B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

## C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

## D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

**ANEKS III**

**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

# A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Retacrit 1000 IU/0,3 ml - roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
epoetyna zeta

## 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 ampułkostrzykawka zawiera 1000 IU epoetyny zeta.

## 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Disodu fosforan dwuwodny, sodu diwodorofosforan dwuwodny, sodu chlorek, wapnia chlorek dwuwodny, polisorbat 20, glicyna, leucyna, izoleucyna, treonina, kwas glutaminowy, fenyloalanina, woda do wstrzykiwań, sodu wodorotlenek (do ustalenia pH), kwas solny (do ustalenia pH).

Zawiera fenyloalaninę – więcej informacji w ulotce.

## 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce.

1 ampułkostrzykawka bez osłonki igły, zawierająca 0,3 ml roztworu do wstrzykiwań
6 ampułkostrzykawek bez osłonki igły, zawierających 0,3 ml roztworu do wstrzykiwań
1 ampułkostrzykawka z osłonką igły, zawierająca 0,3 ml roztworu do wstrzykiwań
6 ampułkostrzykawek z osłonką igły, zawierających 0,3 ml roztworu do wstrzykiwań
1 ampułkostrzykawka z zabezpieczeniem igły typu Needle-Trap, zawierająca 0,3 ml roztworu do wstrzykiwań
6 ampułkostrzykawek z zabezpieczeniem igły typu Needle-Trap, zawierających 0,3 ml roztworu do wstrzykiwań

## 5. SPOSÓB I DROGI PODANIA

Podanie podskórne i dożylne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Nie wstrząsać.

## 6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

## 7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

## 8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

## 9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

## 10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

## 11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

## 12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/431/001
EU/1/07/431/002
EU/1/07/431/026
EU/1/07/431/027
EU/1/07/431/054
EU/1/07/431/055

## 13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

## 14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

## 15. INSTRUKCJA UŻYCIA

## 16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Retacrit 1000 IU

## 17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

## 18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETY NA STRZYKAWKACH**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGI PODANIA

Retacrit 1000 IU do wstrzykiwań
epoetyna zeta
*iv./sc.*

## 2. SPOSÓB PODAWANIA

## 3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

## 4. NUMER SERII

Lot

## 5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

1000 IU/0,3 ml

## 6. INNE

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Retacrit 2000 IU/0,6 ml - roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
epoetyna zeta

## 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 ampułkostrzykawka zawiera 2000 IU epoetyny zeta.

## 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Disodu fosforan dwuwodny, sodu diwodorofosforan dwuwodny, sodu chlorek, wapnia chlorek dwuwodny, polisorbat 20, glicyna, leucyna, izoleucyna, treonina, kwas glutaminowy, fenyloalanina, woda do wstrzykiwań, sodu wodorotlenek (do ustalenia pH), kwas solny (do ustalenia pH).

Zawiera fenyloalaninę – więcej informacji w ulotce.

## 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce.

1 ampułkostrzykawka bez osłonki igły, zawierająca 0,6 ml roztworu do wstrzykiwań
6 ampułkostrzykawek bez osłonki igły, zawierających 0,6 ml roztworu do wstrzykiwań
1 ampułkostrzykawka z osłonką igły, zawierająca 0,6 ml roztworu do wstrzykiwań
6 ampułkostrzykawek z osłonką igły, zawierających 0,6 ml roztworu do wstrzykiwań
1 ampułkostrzykawka z zabezpieczeniem igły typu Needle-Trap, zawierająca 0,6 ml roztworu do wstrzykiwań
6 ampułkostrzykawek z zabezpieczeniem igły typu Needle-Trap, zawierających 0,6 ml roztworu do wstrzykiwań

## 5. SPOSÓB I DROGI PODANIA

Podanie podskórne i dożylne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Nie wstrząsać.

## 6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

## 7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

## 8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

## 9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

## 10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

## 11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

## 12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/431/003
EU/1/07/431/004
EU/1/07/431/028
EU/1/07/431/029
EU/1/07/431/056
EU/1/07/431/057

## 13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

## 14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

## 15. INSTRUKCJA UŻYCIA

## 16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Retacrit 2000 IU

## 17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

## 18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETY NA STRZYKAWKACH**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGI PODANIA

Retacrit 2000 IU do wstrzykiwań
epoetyna zeta
*iv./sc.*

## 2. SPOSÓB PODAWANIA

## 3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

## 4. NUMER SERII

Lot

## 5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

2000 IU/0,6 ml

## 6. INNE

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Retacrit 3000 IU/0,9 ml - roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
epoetyna zeta

## 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 ampułkostrzykawka zawiera 3000 IU epoetyny zeta.

## 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Disodu fosforan dwuwodny, sodu diwodorofosforan dwuwodny, sodu chlorek, wapnia chlorek dwuwodny, polisorbat 20, glicyna, leucyna, izoleucyna, treonina, kwas glutaminowy, fenyloalanina, woda do wstrzykiwań, sodu wodorotlenek (do ustalenia pH), kwas solny (do ustalenia pH).

Zawiera fenyloalaninę – więcej informacji w ulotce.

## 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce.

1 ampułkostrzykawka bez osłonki igły, zawierająca 0,9 ml roztworu do wstrzykiwań
6 ampułkostrzykawek bez osłonki igły, zawierających 0,9 ml roztworu do wstrzykiwań
1 ampułkostrzykawka z osłonką igły, zawierająca 0,9 ml roztworu do wstrzykiwań
6 ampułkostrzykawek z osłonką igły, zawierających 0,9 ml roztworu do wstrzykiwań
1 ampułkostrzykawka z zabezpieczeniem igły typu Needle-Trap, zawierająca 0,9 ml roztworu do wstrzykiwań
6 ampułkostrzykawek z zabezpieczeniem igły typu Needle-Trap, zawierających 0,9 ml roztworu do wstrzykiwań

## 5. SPOSÓB I DROGI PODANIA

Podanie podskórne i dożylne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Nie wstrząsać.

## 6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

## 7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

## 8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

## 9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

## 10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

## 11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

## 12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/431/005
EU/1/07/431/006
EU/1/07/431/030
EU/1/07/431/031
EU/1/07/431/058
EU/1/07/431/059

## 13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

## 14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

## 15. INSTRUKCJA UŻYCIA

## 16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Retacrit 3000 IU

## 17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

## 18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETY NA STRZYKAWKACH**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGI PODANIA**

Retacrit 3000 IU do wstrzykiwań
epoetyna zeta
*iv./sc.*

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK**

3000 IU/0,9 ml

**6. INNE**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Retacrit 4000 IU/0,4 ml - roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
epoetyna zeta

## 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 ampułkostrzykawka zawiera 4000 IU epoetyny zeta.

## 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Disodu fosforan dwuwodny, sodu diwodorofosforan dwuwodny, sodu chlorek, wapnia chlorek dwuwodny, polisorbat 20, glicyna, leucyna, izoleucyna, treonina, kwas glutaminowy, fenyloalanina, woda do wstrzykiwań, sodu wodorotlenek (do ustalenia pH), kwas solny (do ustalenia pH).

Zawiera fenyloalaninę – więcej informacji w ulotce.

## 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce.

1 ampułkostrzykawka bez osłonki igły, zawierająca 0,4 ml roztworu do wstrzykiwań
6 ampułkostrzykawek bez osłonki igły, zawierających 0,4 ml roztworu do wstrzykiwań
1 ampułkostrzykawka z osłonką igły, zawierająca 0,4 ml roztworu do wstrzykiwań
6 ampułkostrzykawek z osłonką igły, zawierających 0,4 ml roztworu do wstrzykiwań
1 ampułkostrzykawka z zabezpieczeniem igły typu Needle-Trap, zawierająca 0,4 ml roztworu do wstrzykiwań
6 ampułkostrzykawek z zabezpieczeniem igły typu Needle-Trap, zawierających 0,4 ml roztworu do wstrzykiwań

## 5. SPOSÓB I DROGI PODANIA

Podanie podskórne i dożylne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Nie wstrząsać.

## 6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

## 7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

## 8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

## 9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

## 10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

## 11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

## 12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/431/007
EU/1/07/431/008
EU/1/07/431/032
EU/1/07/431/033
EU/1/07/431/060
EU/1/07/431/061

## 13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

## 14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

## 15. INSTRUKCJA UŻYCIA

## 16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Retacrit 4000 IU

## 17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

## 18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETY NA STRZYKAWKACH**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGI PODANIA

Retacrit 4000 IU do wstrzykiwań
epoetyna zeta
*iv./sc.*

## 2. SPOSÓB PODAWANIA

## 3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

## 4. NUMER SERII

Lot

## 5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

4000 IU/0,4 ml

## 6. INNE

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Retacrit 5000 IU/0,5 ml - roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
epoetyna zeta

## 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 ampułkostrzykawka zawiera 5000 IU epoetyny zeta.

## 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Disodu fosforan dwuwodny, sodu diwodorofosforan dwuwodny, sodu chlorek, wapnia chlorek dwuwodny, polisorbat 20, glicyna, leucyna, izoleucyna, treonina, kwas glutaminowy, fenyloalanina, woda do wstrzykiwań, sodu wodorotlenek (do ustalenia pH), kwas solny (do ustalenia pH).

Zawiera fenyloalaninę – więcej informacji w ulotce.

## 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce.

1 ampułkostrzykawka bez osłonki igły, zawierająca 0,5 ml roztworu do wstrzykiwań
6 ampułkostrzykawek bez osłonki igły, zawierających 0,5 ml roztworu do wstrzykiwań
1 ampułkostrzykawka z osłonką igły, zawierająca 0,5 ml roztworu do wstrzykiwań
6 ampułkostrzykawek z osłonka igły, zawierających 0,5 ml roztworu do wstrzykiwań
1 ampułkostrzykawka z zabezpieczeniem igły typu Needle-Trap, zawierająca 0,5 ml roztworu do wstrzykiwań
6 ampułkostrzykawek z zabezpieczeniem igły typu Needle-Trap, zawierających 0,5 ml roztworu do wstrzykiwań

## 5. SPOSÓB I DROGI PODANIA

Podanie podskórne i dożylne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Nie wstrząsać.

## 6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

## 7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

## 8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

## 9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

## 10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

## 11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

## 12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/431/009
EU/1/07/431/010
EU/1/07/431/034
EU/1/07/431/035
EU/1/07/431/062
EU/1/07/431/063

## 13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

## 14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

## 15. INSTRUKCJA UŻYCIA

## 16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Retacrit 5000 IU

## 17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

## 18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETY NA STRZYKAWKACH**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGI PODANIA

Retacrit 5000 IU do wstrzykiwań
epoetyna zeta
*iv./sc.*

## 2. SPOSÓB PODAWANIA

## 3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

## 4. NUMER SERII

Lot

## 5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

5000 IU/0,5 ml

## 6. INNE

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Retacrit 6000 IU/0,6 ml - roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce.
epoetyna zeta

## 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 ampułkostrzykawka zawiera 6000 IU epoetyny zeta.

## 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Disodu fosforan dwuwodny, sodu diwodorofosforan dwuwodny, sodu chlorek, wapnia chlorek dwuwodny, polisorbat 20, glicyna, leucyna, izoleucyna, treonina, kwas glutaminowy, fenyloalanina, woda do wstrzykiwań, sodu wodorotlenek (do ustalenia pH), kwas solny (do ustalenia pH).

Zawiera fenyloalaninę – więcej informacji w ulotce.

## 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce.

1 ampułkostrzykawka bez osłonki igły, zawierająca 0,6 ml roztworu do wstrzykiwań
6 ampułkostrzykawek bez osłonki igły, zawierających 0,6 ml roztworu do wstrzykiwań
1 ampułkostrzykawka z osłonką igły, zawierająca 0,6 ml roztworu do wstrzykiwań
6 ampułkostrzykawek z osłonką igły, zawierających 0,6 ml roztworu do wstrzykiwań
1 ampułkostrzykawka z zabezpieczeniem igły typu Needle-Trap, zawierająca 0,6 ml roztworu do wstrzykiwań
6 ampułkostrzykawek z zabezpieczeniem igły typu Needle-Trap, zawierających 0,6 ml roztworu do wstrzykiwań

## 5. SPOSÓB I DROGI PODANIA

Podanie podskórne i dożylne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Nie wstrząsać.

## 6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

## 7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

## 8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

## 9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

## 10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

## 11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

## 12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/431/011
EU/1/07/431/012
EU/1/07/431/036
EU/1/07/431/037
EU/1/07/431/064
EU/1/07/431/065

## 13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

## 14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

## 15. INSTRUKCJA UŻYCIA

## 16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Retacrit 6000 IU

## 17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

## 18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETY NA STRZYKAWKACH**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGI PODANIA

Retacrit 6000 IU do wstrzykiwań
epoetyna zeta
*iv./sc.*

## 2. SPOSÓB PODAWANIA

## 3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

## 4. NUMER SERII

Lot

## 5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

6000 IU/0,6 ml

## 6. INNE

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Retacrit 8000 IU/0,8 ml - roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
epoetyna zeta

## 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 ampułkostrzykawka zawiera 8000 IU epoetyny zeta.

## 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Disodu fosforan dwuwodny, sodu diwodorofosforan dwuwodny, sodu chlorek, wapnia chlorek dwuwodny, polisorbat 20, glicyna, leucyna, izoleucyna, treonina, kwas glutaminowy, fenyloalanina, woda do wstrzykiwań, sodu wodorotlenek (do ustalenia pH), kwas solny (do ustalenia pH).

Zawiera fenyloalaninę – więcej informacji w ulotce.

## 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce.

1 ampułkostrzykawka bez osłonki igły, zawierająca 0,8 ml roztworu do wstrzykiwań
6 ampułkostrzykawek bez osłonki igły, zawierających 0,8 ml roztworu do wstrzykiwań
1 ampułkostrzykawka z osłonką igły, zawierająca 0,8 ml roztworu do wstrzykiwań
6 ampułkostrzykawek z osłonką igły, zawierających 0,8 ml roztworu do wstrzykiwań
1 ampułkostrzykawka z zabezpieczeniem igły typu Needle-Trap, zawierająca 0,8 ml roztworu do wstrzykiwań
6 ampułkostrzykawek z zabezpieczeniem igły typu Needle-Trap, zawierających 0,8 ml roztworu do wstrzykiwań

## 5. SPOSÓB I DROGI PODANIA

Podanie podskórne i dożylne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Nie wstrząsać.

## 6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

## 7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

## 8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

## 9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

## 10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

## 11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

## 12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/431/013
EU/1/07/431/014
EU/1/07/431/038
EU/1/07/431/039
EU/1/07/431/066
EU/1/07/431/067

## 13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

## 14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

## 15. INSTRUKCJA UŻYCIA

## 16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Retacrit 8000 IU

## 17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

## 18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETY NA STRZYKAWKACH**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGI PODANIA

Retacrit 8000 IU do wstrzykiwań
epoetyna zeta
*iv./sc.*

## 2. SPOSÓB PODAWANIA

## 3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

## 4. NUMER SERII

Lot

## 5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

8000 IU/0,8 ml

## 6. INNE

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Retacrit 10 000 IU/1,0 ml - roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
epoetyna zeta

## 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 ampułk-strzykawka zawiera 10 000 IU epoetyny zeta.

## 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Disodu fosforan dwuwodny, sodu diwodorofosforan dwuwodny, sodu chlorek, wapnia chlorek dwuwodny, polisorbat 20, glicyna, leucyna, izoleucyna, treonina, kwas glutaminowy, fenyloalanina, woda do wstrzykiwań, sodu wodorotlenek (do ustalenia pH), kwas solny (do ustalenia pH).

Zawiera fenyloalaninę – więcej informacji w ulotce.

## 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce.

1 ampułkostrzykawka bez osłonki igły, zawierająca 1,0 ml roztworu do wstrzykiwań
6 ampułkostrzykawek bez osłonki igły, zawierających 1,0 ml roztworu do wstrzykiwań
1 ampułkostrzykawka z osłonką igły, zawierająca 1,0 ml roztworu do wstrzykiwań
6 ampułkostrzykawek z osłonką igły, zawierających 1,0 ml roztworu do wstrzykiwań
1 ampułkostrzykawka z zabezpieczeniem igły typu Needle-Trap, zawierająca 1,0 ml roztworu do wstrzykiwań
6 ampułkostrzykawek z zabezpieczeniem igły typu Needle-Trap, zawierających 1,0 ml roztworu do wstrzykiwań

## 5. SPOSÓB I DROGI PODANIA

Podanie podskórne i dożylne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Nie wstrząsać.

## 6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

## 7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

## 8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

## 9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

## 10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

## 11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

## 12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/431/015
EU/1/07/431/016
EU/1/07/431/040
EU/1/07/431/041
EU/1/07/431/068
EU/1/07/431/069

## 13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

## 14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

## 15. INSTRUKCJA UŻYCIA

## 16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Retacrit 10 000 IU

## 17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

## 18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETY NA STRZYKAWKACH**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGI PODANIA

Retacrit 10 000 IU do wstrzykiwań
epoetyna zeta
*iv./sc.*

## 2. SPOSÓB PODAWANIA

## 3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

## 4. NUMER SERII

Lot

## 5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

10 000 IU/1,0 ml

## 6. INNE

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Retacrit 20 000 IU/0,5 ml - roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
epoetyna zeta

## 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 ampułkostrzykawka zawiera 20 000 IU epoetyny zeta.

## 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Disodu fosforan dwuwodny, sodu diwodorofosforan dwuwodny, sodu chlorek, wapnia chlorek dwuwodny, polisorbat 20, glicyna, leucyna, izoleucyna, treonina, kwas glutaminowy, fenyloalanina, woda do wstrzykiwań, sodu wodorotlenek (do ustalenia pH), kwas solny (do ustalenia pH).

Zawiera fenyloalaninę – więcej informacji w ulotce.

## 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce.

1 ampułkostrzykawka bez osłonki igły, zawierająca 0,5 ml roztworu do wstrzykiwań
4 ampułkostrzykawki bez osłonki igły, zawierające 0,5 ml roztworu do wstrzykiwań
6 ampułkostrzykawek bez osłonki igły, zawierających 0,5 ml roztworu do wstrzykiwań
1 ampułkostrzykawka z osłonką igły, zawierająca 0,5 ml roztworu do wstrzykiwań
4 ampułkostrzykawki z osłonką igły, zawierające 0,5 ml roztworu do wstrzykiwań
6 ampułkostrzykawek z osłonką igły, zawierających 0,5 ml roztworu do wstrzykiwań
1 ampułkostrzykawka z zabezpieczeniem igły typu Needle-Trap, zawierająca 0,5 ml roztworu do wstrzykiwań
4 ampułkostrzykawki z zabezpieczeniem igły typu Needle-Trap, zawierające 0,5 ml roztworu do wstrzykiwań
6 ampułkostrzykawek z zabezpieczeniem igły typu Needle-Trap, zawierających 0,5 ml roztworu do wstrzykiwań

## 5. SPOSÓB I DROGI PODANIA

Podanie podskórne i dożylne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Nie wstrząsać.

## 6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

## 7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

## 8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

## 9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

## 10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

## 11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

## 12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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
EU/1/07/431/070
EU/1/07/431/071
EU/1/07/431/072

## 13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

## 14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

## 15. INSTRUKCJA UŻYCIA

## 16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Retacrit 20 000 IU

## 17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

## 18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**POŚREDNIE PUDEŁKO TEKTUROWE (BEZ BLUE BOX) CZĘŚĆ SKŁADOWA OPAKOWANIA ZBIORCZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Retacrit 20 000 IU/0,5 ml - roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
epoetyna zeta

## 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 ampułkostrzykawka zawiera 20 000 IU epoetyny zeta.

## 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Disodu fosforan dwuwodny, sodu diwodorofosforan dwuwodny, sodu chlorek, wapnia chlorek dwuwodny, polisorbat 20, glicyna, leucyna, izoleucyna, treonina, kwas glutaminowy, fenyloalanina, woda do wstrzykiwań, sodu wodorotlenek (do ustalenia pH), kwas solny (do ustalenia pH).

Zawiera fenyloalaninę – więcej informacji w ulotce.

## 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 ampułkostrzykawka bez osłonki igły, zawierająca 0,5 ml roztworu do wstrzykiwań
Część składowa opakowania zbiorczego, nie do sprzedaży oddzielnie.

## 5. SPOSÓB I DROGI PODANIA

Podanie podskórne i dożylne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Nie wstrząsać.

## 6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

## 7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

## 8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

## 9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

Przechowywać ampułkostrzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

## 10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

## 11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

## 12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/431/051

## 13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

## 14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

## 15. INSTRUKCJA UŻYCIA

## 16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Retacrit 20 000 IU

## 17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

## 18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**ETYKIETA ZEWNĘTRZNA (Z BLUE BOX) DLA OPAKOWANIA ZBIORCZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Retacrit 20 000 IU/0,5 ml - roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce.
epoetyna zeta

## 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 ampułkostrzykawka zawiera 20 000 IU epoetyny zeta.

## 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Disodu fosforan dwuwodny, sodu diwodorofosforan dwuwodny, sodu chlorek, wapnia chlorek dwuwodny, polisorbat 20, glicyna, leucyna, izoleucyna, treonina, kwas glutaminowy, fenyloalanina, woda do wstrzykiwań, sodu wodorotlenek (do ustalenia pH), kwas solny (do ustalenia pH).

Zawiera fenyloalaninę – więcej informacji w ulotce.

## 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Opakowanie zbiorcze: 6 (6 opakowań po 1) ampułkostrzykawek.

## 5. SPOSÓB I DROGI PODANIA

Podanie podskórne i dożylne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Nie wstrząsać.

## 6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

## 7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

## 8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

## 9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

## 10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

## 11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

## 12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/431/051

## 13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

## 14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

## 15. INSTRUKCJA UŻYCIA

## 16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Retacrit 20 000 IU

## 17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

## 18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETY NA STRZYKAWKACH**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGI PODANIA

Retacrit 20 000 IU do wstrzykiwań
epoetyna zeta
*iv./sc.*

## 2. SPOSÓB PODAWANIA

## 3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

## 4. NUMER SERII

Lot

## 5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

20 000 IU/0,5 ml

## 6. INNE

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Retacrit 30 000 IU/0,75 ml - roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
epoetyna zeta

## 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 ampułkostrzykawka zawiera 30 000 IU epoetyny zeta.

## 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Disodu fosforan dwuwodny, sodu diwodorofosforan dwuwodny, sodu chlorek, wapnia chlorek dwuwodny, polisorbat 20, glicyna, leucyna, izoleucyna, treonina, kwas glutaminowy, fenyloalanina, woda do wstrzykiwań, sodu wodorotlenek (do ustalenia pH), kwas solny (do ustalenia pH).

Zawiera fenyloalaninę – więcej informacji w ulotce.

## 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce.

1 ampułkostrzykawka bez osłonki igły, zawierająca 0,75 ml roztworu do wstrzykiwań
4 ampułkostrzykawki bez osłonki igły, zawierające 0,75 ml roztworu do wstrzykiwań
6 ampułkostrzykawek bez osłonki igły, zawierających 0,75 ml roztworu do wstrzykiwań
1 ampułkostrzykawka z osłonką igły, zawierająca 0,75 ml roztworu do wstrzykiwań
4 ampułkostrzykawki z osłonką igły, zawierające 0,75 ml roztworu do wstrzykiwań
6 ampułkostrzykawek z osłonką igły, zawierających 0,75 ml roztworu do wstrzykiwań
1 ampułkostrzykawka z zabezpieczeniem igły typu Needle-Trap, zawierająca 0,75 ml roztworu do wstrzykiwań
4 ampułkostrzykawki z zabezpieczeniem igły typu Needle-Trap, zawierające 0,75 ml roztworu do wstrzykiwań
6 ampułkostrzykawek z zabezpieczeniem igły typu Needle-Trap, zawierających 0,75 ml roztworu do wstrzykiwań

## 5. SPOSÓB I DROGI PODANIA

Podanie podskórne i dożylne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Nie wstrząsać.

## 6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

## 7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

## 8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

## 9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

## 10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

## 11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

## 12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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
EU/1/07/431/073
EU/1/07/431/074
EU/1/07/431/075

## 13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

## 14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

## 15. INSTRUKCJA UŻYCIA

## 16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Retacrit 30 000 IU

## 17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

## 18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**POŚREDNIE PUDEŁKO TEKTUROWE (BEZ BLUE BOX) CZĘŚĆ SKŁADOWA OPAKOWANIA ZBIORCZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Retacrit 30 000 IU/0,75 ml - roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
epoetyna zeta

## 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 ampułkostrzykawka zawiera 30 000 IU epoetyny zeta.

## 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Disodu fosforan dwuwodny, sodu diwodorofosforan dwuwodny, sodu chlorek, wapnia chlorek dwuwodny, polisorbat 20, glicyna, leucyna, izoleucyna, treonina, kwas glutaminowy, fenyloalanina, woda do wstrzykiwań, sodu wodorotlenek (do ustalenia pH), kwas solny (do ustalenia pH).

Zawiera fenyloalaninę – więcej informacji w ulotce.

## 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 ampułkostrzykawka bez osłonki igły, zawierająca 0,75 ml roztworu do wstrzykiwań
Część składowa opakowania zbiorczego, nie do sprzedaży oddzielnie.

## 5. SPOSÓB I DROGI PODANIA

Podanie podskórne i dożylne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Nie wstrząsać.

## 6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

## 7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

## 8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

## 9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

Przechowywać ampułkostrzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

## 10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

## 11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

## 12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/431/052

## 13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

## 14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

## 15. INSTRUKCJA UŻYCIA

## 16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Retacrit 30 000 IU

## 17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

## 18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**ETYKIETA ZEWNĘTRZNA (Z BLUE BOX) DLA OPAKOWANIA ZBIORCZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Retacrit 30 000 IU/0,75 ml - roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
epoetyna zeta

## 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 ampułkostrzykawka zawiera 30 000 IU epoetyny zeta.

## 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Disodu fosforan dwuwodny, sodu diwodorofosforan dwuwodny, sodu chlorek, wapnia chlorek dwuwodny, polisorbat 20, glicyna, leucyna, izoleucyna, treonina, kwas glutaminowy, fenyloalanina, woda do wstrzykiwań, sodu wodorotlenek (do ustalenia pH), kwas solny (do ustalenia pH).

Zawiera fenyloalaninę – więcej informacji w ulotce.

## 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Opakowanie zbiorcze: 4 (4 opakowania po 1) ampułkostrzykawki.

## 5. SPOSÓB I DROGI PODANIA

Podanie podskórne i dożylne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Nie wstrząsać.

## 6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

## 7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

## 8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

## 9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

## 10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

## 11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

## 12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/431/052

## 13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

## 14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

## 15. INSTRUKCJA UŻYCIA

## 16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Retacrit 30 000 IU

## 17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

## 18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETY NA STRZYKAWKACH**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGI PODANIA**

Retacrit 30 000 IU do wstrzykiwań
epoetyna zeta
*iv./sc.*

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK**

30 000 IU/0,75 ml

**6. INNE**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Retacrit 40 000 IU/1,0 ml - roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
epoetyna zeta

## 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 ampułkostrzykawka zawiera 40 000 IU epoetyny zeta.

## 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Disodu fosforan dwuwodny, sodu diwodorofosforan dwuwodny, sodu chlorek, wapnia chlorek dwuwodny, polisorbat 20, glicyna, leucyna, izoleucyna, treonina, kwas glutaminowy, fenyloalanina, woda do wstrzykiwań, sodu wodorotlenek (do ustalenia pH), kwas solny (do ustalenia pH).

Zawiera fenyloalaninę – więcej informacji w ulotce.

## 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce.

1 ampułkostrzykawka bez osłonki igły, zawierająca 1,0 ml roztworu do wstrzykiwań
4 ampułkostrzykawki bez osłonki igły, zawierające 1,0 ml roztworu do wstrzykiwań
6 ampułkostrzykawek bez osłonki igły, zawierających 1,0 ml roztworu do wstrzykiwań
1 ampułkostrzykawka z osłonką igły, zawierająca 1,0 ml roztworu do wstrzykiwań
4 ampułkostrzykawki z osłonką igły, zawierające 1,0 ml roztworu do wstrzykiwań
6 ampułkostrzykawek z osłonką igły, zawierających 1,0 ml roztworu do wstrzykiwań
1 ampułkostrzykawka z zabezpieczeniem igły typu Needle-Trap, zawierająca 1,0 ml roztworu do wstrzykiwań
4 ampułkostrzykawki z zabezpieczeniem igły typu Needle-Trap, zawierające 1,0 ml roztworu do wstrzykiwań
6 ampułkostrzykawek z zabezpieczeniem igły typu Needle-Trap, zawierających 1,0 ml roztworu do wstrzykiwań

## 5. SPOSÓB I DROGI PODANIA

Podanie podskórne i dożylne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Nie wstrząsać.

## 6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

## 7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

## 8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

## 9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

## 10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

## 11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

## 12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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
EU/1/07/431/076
EU/1/07/431/077
EU/1/07/431/078

## 13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

## 14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

## 15. INSTRUKCJA UŻYCIA

## 16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Retacrit 40 000 IU

## 17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

## 18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**POŚREDNIE PUDEŁKO TEKTUROWE (BEZ BLUE BOX) CZĘŚĆ SKŁADOWA OPAKOWANIA ZBIORCZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Retacrit 40 000 IU/1,0 ml - roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
epoetyna zeta

## 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 ampułkostrzykawka zawiera 40 000 IU epoetyny zeta.

## 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Disodu fosforan dwuwodny, sodu diwodorofosforan dwuwodny, sodu chlorek, wapnia chlorek dwuwodny, polisorbat 20, glicyna, leucyna, izoleucyna, treonina, kwas glutaminowy, fenyloalanina, woda do wstrzykiwań, sodu wodorotlenek (do ustalenia pH), kwas solny (do ustalenia pH).

Zawiera fenyloalaninę – więcej informacji w ulotce.

## 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 ampułkostrzykawka bez osłonki igły, zawierająca 1,0 ml roztworu do wstrzykiwań
Część składowa opakowania zbiorczego, nie do sprzedaży oddzielnie.

## 5. SPOSÓB I DROGI PODANIA

Podanie podskórne i dożylne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Nie wstrząsać.

## 6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

## 7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

## 8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

## 9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

Przechowywać ampułkostrzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

## 10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

## 11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

## 12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/431/053

## 13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

## 14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

## 15. INSTRUKCJA UŻYCIA

## 16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Retacrit 40 000 IU

## 17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

## 18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**ETYKIETA ZEWNĘTRZNA (Z BLUE BOX) DLA OPAKOWANIA ZBIORCZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Retacrit 40 000 IU/1,0 ml - roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
epoetyna zeta

## 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 ampułkostrzykawka zawiera 40 000 IU epoetyny zeta.

## 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Disodu fosforan dwuwodny, sodu diwodorofosforan dwuwodny, sodu chlorek, wapnia chlorek dwuwodny, polisorbat 20, glicyna, leucyna, izoleucyna, treonina, kwas glutaminowy, fenyloalanina, woda do wstrzykiwań, sodu wodorotlenek (do ustalenia pH), kwas solny (do ustalenia pH).

Zawiera fenyloalaninę – więcej informacji w ulotce.

## 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Opakowanie zbiorcze: 4 (4 opakowania po 1) ampułkostrzykawki.

## 5. SPOSÓB I DROGI PODANIA

Podanie podskórne i dożylne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Nie wstrząsać.

## 6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

## 7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

## 8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

## 9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

## 10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

## 11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

## 12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/431/053

## 13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

## 14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

## 15. INSTRUKCJA UŻYCIA

## 16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Retacrit 40 000 IU

## 17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

## 18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETY NA STRZYKAWKACH**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (I) PODANIA

Retacrit 40 000 IU do wstrzykiwań
epoetyna zeta
*iv./sc.*

## 2. SPOSÓB PODAWANIA

## 3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

## 4. NUMER SERII

Lot

## 5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

40 000 IU/1,0 ml

## 6. INNE

# B. ULOTKA DLA PACJENTA

**Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika**

**Retacrit 1000 IU/0,3 ml – roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce**
**Retacrit 2000 IU/0,6 ml – roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce**
**Retacrit 3000 IU/0,9 ml – roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce**
**Retacrit 4000 IU/0,4 ml – roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce**
**Retacrit 5000 IU/0,5 ml – roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce**
**Retacrit 6000 IU/0,6 ml – roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce**
**Retacrit 8000 IU/0,8 ml – roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce**
**Retacrit 10 000 IU/1,0 ml – roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce**
**Retacrit 20 000 IU/0,5 ml – roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce**
**Retacrit 30 000 IU/0,75 ml – roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce**
**Retacrit 40 000 IU/1,0 ml – roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce**
epoetyna zeta

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

**Spis treści ulotki**


1. Co to jest Retacrit i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Retacrit
3. Jak stosować Retacrit
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać Retacrit
6. Zawartość opakowania i inne informacje


## 1. Co to jest lek Retacrit i w jakim celu się go stosuje

Retacrit zawiera substancję czynną o nazwie epoetyna zeta. Jest to białko, które pobudza szpik kostny do wytwarzania większej liczby czerwonych krwinek zawierających hemoglobinę (substancję transportującą tlen). Epoetyna zeta jest kopią ludzkiego białka o nazwie erytropoetyna i ma takie samo działanie jak ona.

- **Retacrit stosuje się w leczeniu objawowej niedokrwistości spowodowanej chorobą nerek:**

  - u dzieci poddawanych hemodializie
  - u dorosłych poddawanych hemodializie lub dializie otrzewnowej
  - u dorosłych z ciężką niedokrwistością niepoddawanych jeszcze dializie.

  Jeśli pacjent ma chorobę nerek, może u niego występować niedobór krwinek czerwonych na skutek braku wytwarzania przez nerki wystarczającej ilości erytropoetyny (niezbędnej do wytwarzania krwinek czerwonych). Retacrit stosuje się w celu pobudzenia szpiku kostnego do wytwarzania większej liczby krwinek czerwonych.

- **Retacrit stosuje się w leczeniu niedokrwistości u dorosłych otrzymujących chemioterapię z powodu guzów litych**, chłoniaka złośliwego lub szpiczaka mnogiego (rodzaj nowotworu złośliwego szpiku kostnego), u których może być konieczna transfuzja krwi. Retacrit może

zmniejszyć konieczność transfuzji krwi u tych pacjentów.

- **Retacrit stosuje się u dorosłych z umiarkowaną niedokrwistością, od których pobiera się pewną ilość krwi przed** zabiegiem tak, by móc im ją z powrotem podać w trakcie lub po zabiegu operacyjnym. Ponieważ Retacrit pobudza wytwarzanie krwinek czerwonych, lekarze mogą pobrać więcej krwi od pacjentów otrzymujących ten lek.

- **Retacrit jest stosowany u dorosłych z umiarkowaną niedokrwistością, u których jest planowany duży zabieg ortopedyczny** (*np. operacja wymiany stawu biodrowego lub kolanowego*), w celu zmniejszenia możliwej konieczności transfuzji krwi.

- **Retacrit stosuje się w leczeniu niedokrwistości u dorosłych z chorobami szpiku kostnego (zespołami mielodysplastycznymi), które poważnie zaburzają wytwarzanie krwinek**. Retacrit może zmniejszyć konieczność transfuzji krwi.

## 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Retacrit

**Kiedy nie stosować leku Retacrit**

- **jeśli pacjent ma uczulenie** na epoetynę zeta lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6)

- **jeśli u pacjenta rozpoznano wybiórczą aplazję czerwonokrwinkową** (stan, w którym szpik kostny nie jest w stanie wytwarzać wystarczającej ilości krwinek czerwonych) po wcześniejszym leczeniu jakimkolwiek lekiem pobudzającym wytwarzanie krwinek czerwonych (w tym lekiem Retacrit). Patrz punkt 4

- **jeśli u pacjenta stwierdzono wysokie ciśnienie krwi**, które nie jest właściwie kontrolowane za pomocą leków

- w celu pobudzenia wytwarzania krwinek czerwonych przez organizm pacjenta (aby lekarze mogli od niego pobrać więcej krwi), **jeśli nie ma możliwości transfuzji jego własnej krwi** w trakcie lub po zakończeniu zabiegu operacyjnego

- **jeśli pacjent ma być poddany dużej planowej operacji ortopedycznej** (np. operacji stawu biodrowego lub kolanowego), a jednocześnie:
  - występuje u niego ciężka choroba serca
  - występuje u niego ciężka choroba naczyń żylnych i tętniczych
  - przebył niedawno zawał serca lub udar mózgu
  - nie może przyjmować leków rozrzedzających krew.

  Retacrit może nie być odpowiednim lekiem dla pacjenta. Należy omówić to z lekarzem. W okresie stosowania leku Retacrit u niektórych pacjentów istnieje konieczność stosowania leków zmniejszających ryzyko tworzenia się zakrzepów krwi. **Jeśli pacjent nie może przyjmować leków zapobiegających powstawaniu zakrzepów krwi, nie wolno mu również przyjmować leku Retacrit.**

**Ostrzeżenia i środki ostrożności**

Przed rozpoczęciem stosowania leku Retacrit należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

**Podczas stosowania leku Retacrit należy zachować szczególną ostrożność**

**Retacrit i inne leki stymulujące wytwarzanie krwinek czerwonych mogą zwiększać ryzyko**

**powstawania zakrzepów krwi u wszystkich pacjentów. Ryzyko to może być jeszcze większe, jeśli u pacjenta istnieją inne czynniki ryzyka** powstawania zakrzepów krwi *(np. jeśli u pacjenta w przeszłości wystąpił zakrzep krwi, u pacjentów z nadwagą, cukrzycą, chorobą serca lub jeśli pacjent przez długi czas nie porusza się na własnych nogach z powodu przebytej operacji lub choroby).* O wszystkich powyższych czynnikach należy poinformować lekarza. Pomoże on zdecydować, czy Retacrit jest odpowiednim lekiem dla pacjenta.

**Należy porozmawiać z lekarzem**, jeśli u pacjent spełnia którykolwiek z poniższych warunków. Niewykluczone, że mimo to będzie można stosować Retacrit, ale najpierw należy omówić to z lekarzem:

- **Jeśli u pacjenta występują** lub występowały w przeszłości:
  - **wysokie ciśnienie krwi**
  - **napady padaczkowe lub drgawki**
  - **choroba wątroby**
  - **niedokrwistość spowodowana innymi przyczynami**
  - **porfiria (rzadka choroba krwi).**

- **Jeśli pacjent ma przewlekłą niewydolność nerek**, a w szczególności jeśli nie wykazuje odpowiedniej reakcji na Retacrit, lekarz zweryfikuje stosowaną przez pacjenta dawkę leku, gdyż wielokrotne zwiększanie dawki leku Retacrit w sytuacji, w której organizm pacjenta nie reaguje na leczenie, może zwiększać ryzyko zaburzeń serca lub naczyń krwionośnych, a tym samym zwiększać ryzyko zawału serca, udaru mózgu i śmierci.

- **Jeśli pacjent choruje na nowotwór złośliwy**, powinien mieć świadomość, że leki pobudzające wytwarzanie krwinek czerwonych (takie jak Retacrit) mogą działać jak czynniki wzrostu i dlatego teoretycznie mogą wpływać na progresję obecnego u niego nowotworu. **W zależności od indywidualnej sytuacji, preferowanym sposobem leczenia może być transfuzja krwi. Należy to omówić z lekarzem prowadzącym.**

- **Jeśli pacjent choruje na raka**, powinien mieć świadomość, że stosowanie leku Retacrit może skutkować krótszym czasem przeżycia i większym ryzykiem śmierci w przypadku pacjentów z rakiem głowy i szyi oraz u pacjentów z przerzutowym rakiem piersi, poddawanych chemioterapii.

- W związku z leczeniem epoetyną zgłaszano **ciężkie reakcje skórne**, w tym zespół Stevensa-Johnsona (SJS, ang. *Stevens-Johnson syndrome*) i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN, ang. *toxic epidermal necrolysis*).

  Zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka mogą początkowo występować jako czerwonawe plamki przypominające tarczę strzelniczą, lub okrągłe wykwity na tułowiu, często z pęcherzami pośrodku. Może również dojść do owrzodzenia jamy ustnej, gardła, nosa, narządów płciowych i oczu (zaczerwienienie i obrzęk oczu). Tę ciężką postać wysypki skórnej często poprzedzają objawy grypopodobne i (lub) gorączka. Wysypka może się zaostrzyć i przekształcić w rozległe złuszczanie skóry i powikłania zagrażające życiu.

  Jeśli u pacjenta wystąpi ciężka wysypka lub inny spośród tych objawów skórnych, należy przerwać przyjmowanie leku Retacrit i zgłosić się do lekarza prowadzącego lub niezwłocznie poszukać pomocy medycznej.

**Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania z innymi produktami leczniczymi stymulującymi wytwarzanie czerwonych krwinek:**

Retacrit należy do grupy leków pobudzających wytwarzanie czerwonych krwinek, podobnie jak ludzkie białko erytropoetyna. Lekarz prowadzący zawsze zanotuje w dokumentacji, jaki dokładnie lek stosuje dany pacjent.

Jeśli w trakcie stosowania leku Retacrit pacjent otrzyma inny produkt z tej grupy, przed jego użyciem powinien porozmawiać z lekarzem lub farmaceutą.

**Lek Retacrit a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

**Jeśli pacjent przyjmuje lek zwany cyklosporyną** (stosowany na przykład po transplantacji nerki), lekarz może zlecić badania krwi w celu sprawdzenia stężenia cyklosporyny w organizmie pacjenta podczas podawania leku Retacrit.

**Stosowanie preparatów z żelazem i innych środków pobudzających wytwarzanie krwi** może zwiększyć skuteczność leku Retacrit. Lekarz zdecyduje, czy pacjent powinien przyjmować te leki.

**Jeśli pacjent zgłosi się do szpitala, poradni lub lekarza rodzinnego**, powinien poinformować lekarza, że przyjmuje Retacrit. Fakt ten może mieć wpływ na inne sposoby leczenia lub wyniki badań laboratoryjnych.

**Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność**

**Bardzo ważne jest poinformowanie lekarza**, jeśli którakolwiek z wymienionych poniżej sytuacji dotyczy pacjentki. Możliwe, że pacjentka będzie mogła mimo to stosować Retacrit, ale powinna najpierw omówić to z lekarzem.

- Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.
- **Jeśli pacjentka karmi piesią.**

Brak danych dotyczących wpływu epoetyny zeta na płodność u ludzi.

**Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Lek Retacrit nie ma wpływu lub wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

**Lek Retacrit zawiera fenyloalaninę**

Ten lek zawiera 0,5 mg fenyloalaninyw każdym ml.

Fenyloalanina może być szkodliwa dla pacjentów z fenyloketonurią, rzadką chorobą genetyczną, w której fenyloalanina gromadzi się w organizmie, ponieważ organizm nie usuwa jej w odpowiedni sposób.

**Lek Retacrit zawiera sód**

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

## 3. Jak stosować lek Retacrit

**Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza.** W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

**Lekarz prowadzący wykonał u pacjenta badania krwi** i uznał, że u pacjenta wskazane jest stosowanie leku Retacrit.

Retacrit może być podawany we wstrzyknięciu:
- **albo** do żyły lub rurki prowadzącej do żyły (podanie dożylne)
- **albo** pod powierzchnię skóry (podanie podskórne).

O sposobie wstrzykiwania leku Retacrit zadecyduje lekarz. Zazwyczaj zastrzyki podawane są przez lekarza, pielęgniarkę lub innego członka fachowego personelu medycznego. Niektórzy pacjenci, w zależności od powodu stosowania leku Retacrit, mogą po pewnym czasie nauczyć się samodzielnie wstrzykiwać go pod skórę – patrz *Instrukcja samodzielnego wstrzykiwania leku Retacrit*.

Leku Retacrit nie należy stosować:
- po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i pudełku zewnętrznym
- jeśli ma się pewność lub podejrzenie, że lek został przypadkowo zamrożony
- jeśli zaistniała awaria lodówki.

Dawka leku Retacrit przeznaczona dla danego pacjenta jest wyliczana na podstawie jego masy ciała wyrażonej w kilogramach. Innym czynnikiem branym pod uwagę przez lekarza przy ustalaniu prawidłowej dawki jest przyczyna niedokrwistości.

**Lekarz będzie systematycznie sprawdzał ciśnienie krwi** pacjenta w trakcie stosowania leku Retacrit.

**Osoby z chorobą nerek**

- Lekarz będzie utrzymywać stężenie hemoglobiny u pacjenta w zakresie od 10 do 12 g/dl, ponieważ zbyt wysokie stężenie hemoglobiny może zwiększać ryzyko tworzenia się zakrzepów krwi i zgonu. U dzieci stężenie hemoglobiny powinno być utrzymywane w zakresie od 9,5 do 11 g/dl.
- **Zazwyczaj stosowana dawka początkowa** leku Retacrit u dorosłych i dzieci to 50 jednostek międzynarodowych (IU, ang. *international unit*) na kilogram masy ciała (kg mc.) podawana trzy razy w tygodniu.
- Pacjenci poddawani dializie otrzewnowej mogą otrzymywać Retacrit dwa razy w tygodniu.
- U dorosłych i dzieci Retacrit podawany jest we wstrzyknięciu do żyły (dożylnie) albo przez rurkę wprowadzoną do żyły. Gdy taka droga podania (poprzez żyłę lub rurkę prowadzącą do żyły) jest utrudniona, lekarz może zadecydować, że lek Retacrit należy podać pod powierzchnię skóry (podskórnie). Dotyczy to pacjentów poddawanych dializie oraz pacjentów, którzy jeszcze nie są poddawani dializie.
- Lekarz będzie zlecał systematyczne badania krwi w celu monitorowania, w jaki sposób organizm pacjenta reaguje na leczenie niedokrwistości, i w razie potrzeby może odpowiednio dostosować dawkę , jednak zwykle nie częściej niż raz na cztery tygodnie. Nie należy dopuścić do wzrostu stężenia hemoglobiny o więcej niż 2 g/dl w okresie czterech tygodni.
- Po wyleczeniu niedokrwistości lekarz będzie nadal regularnie kontrolował krew pacjenta. Dawka leku Retacrit i częstotliwość jego podawania mogą być dalej dostosowywane, aby podtrzymać odpowiedź organizmu na leczenie. Lekarz będzie stosował najmniejszą skuteczną dawkę pozwalającą opanować objawy niedokrwistości.
- Jeśli reakcja organizmu na Retacrit nie będzie wystarczająco dobra, lekarz zweryfikuje dawkę i poinformuje pacjenta, jeśli będzie konieczność jej zmiany.
- Jeśli pacjent przyjmuje Retacrit w dłuższych odstępach między dawkami (rzadziej niż raz w tygodniu), właściwe stężenia hemoglobiny mogą nie być podtrzymane i konieczne może być zwiększenie dawki leku Retacrit lub częstości jego przyjmowania.
- W celu poprawy skuteczności leczenia pacjent może otrzymywać leki uzupełniające żelazo przed rozpoczęciem stosowania leku Retacrit oraz w trakcie terapii.
- Jeśli pacjent jest leczony dializami przed rozpoczęciem stosowania leku Retacrit, konieczna może być modyfikacja schematu dializ. Decyzję o tym podejmie lekarz.

**Dorośli poddawani chemioterapii**

- Lekarz może rozpocząć stosowanie leku Retacrit, jeśli stężenie hemoglobiny u pacjenta wynosi 10 g/dl lub mniej.
- Lekarz będzie utrzymywać je w zakresie od 10 do 12 g/dl, ponieważ duże stężenie hemoglobiny może zwiększać ryzyko tworzenia się zakrzepów krwi i zgonu.
- Dawka początkowa to **albo** 150 IU na kilogram masy ciała trzy razy w tygodniu, **albo** 450 IU na kilogram masy ciała raz w tygodniu.
- Retacrit jest podawany we wstrzyknięciu podskórnym.
- Lekarz zleci badania krwi i może skorygować dawkę, w zależności od tego, jak organizm pacjenta będzie reagował na leczenie niedokrwistości.
- W celu poprawy skuteczności leczenia pacjent może otrzymywać leki uzupełniające żelazo przed rozpoczęciem stosowania leku Retacrit oraz w trakcie terapii.
- Leczenie produktem Retacrit jest zwykle kontynuowane przez miesiąc po zakończeniu chemioterapii.

**Dorośli oddający krew na potrzeby późniejszego jej otrzymania w postaci transfuzji**

- **Typowa dawka** to 600 IU na kilogram masy ciała dwa razy w tygodniu.
- Retacrit jest podawany przez wstrzyknięcie do żyły bezpośrednio po zakończeniu oddawania krwi, przez 3 tygodnie przed zabiegiem chirurgicznym.
- Lekarz może przepisać pacjentowi suplementy żelaza do przyjmowania przed rozpoczęciem i w trakcie stosowania leku Retacrit, aby zwiększyć jego skuteczność.

**Dorośli zakwalifikowani do dużej operacji ortopedycznej**

- **Dawka zalecana** to 600 IU na kilogram masy ciała podawana raz w tygodniu.
- Retacrit podaje się we wstrzyknięciu podskórnym raz w tygodniu przez trzy tygodnie przed zabiegiem oraz w dniu zabiegu.
- Jeśli ze względów medycznych zachodzi konieczność przyspieszenia terminu zabiegu, wówczas dawkę 300 IU na kilogram masy ciała podaje się raz na dobę przez okres do dziesięciu dni przed zabiegiem, w dniu zabiegu oraz przez cztery dni bezpośrednio po zabiegu.
- Jeśli wyniki badań krwi wykażą zbyt wysokie stężenie hemoglobiny przed zabiegiem, leczenie zostanie przerwane.
- Lekarz może przepisać pacjentowi suplementy żelaza do przyjmowania przed rozpoczęciem i w trakcie stosowania leku Retacrit, aby zwiększyć jego skuteczność.

**Dorośli z zespołem mielodysplastycznym**

- Lekarz może zalecić podawanie leku Retacrit, jeśli stężenie hemoglobiny u pacjenta wynosi 10 g/dl lub mniej. Leczenie to ma na celu utrzymywanie stężenia hemoglobiny na poziomie od 10 do 12 g/dl, ponieważ wyższe stężenie hemoglobiny może zwiększać ryzyko powstawania zakrzepów krwi i zgonu.
- Retacrit podaje się we wstrzyknięciu podskórnym.
- Dawka początkowa to 450 IU na kilogram masy ciała raz w tygodniu.
- Lekarz zleci wykonanie badań krwi i może dostosować dawkę w zależności od reakcji organizmu pacjenta na leczenie niedokrwistości lekiem Retacrit.

**Instrukcja samodzielnego wstrzykiwania leku Retacrit**

Na początku leczenia, Retacrit zazwyczaj wstrzykuje personel medyczny lub pielęgniarka. Po pewnym czasie lekarz może zaproponować pacjentowi lub jego opiekunowi, by nauczył się samodzielnie wstrzykiwać Retacrit podskórnie.

- **Nie należy próbować samodzielnie wstrzykiwać sobie leku bez wcześniejszego przeszkolenia przez lekarza lub pielęgniarkę.**

- **Retacrit należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub pielęgniarki.**
- **Retacrit można stosować wyłącznie pod warunkiem, że był on prawidłowo przechowywany – patrz punkt 5. *Jak przechowywać Retacrit.***
- **Przed użyciem ampułkostrzykawki z lekiem Retacrit należy odczekać, aż osiągnie ona temperaturę pokojową. Zwykle trwa to od 15 do 30 minut.**

**Z jednej strzykawki można przyjąć wyłącznie jedną dawkę leku Retacrit.**

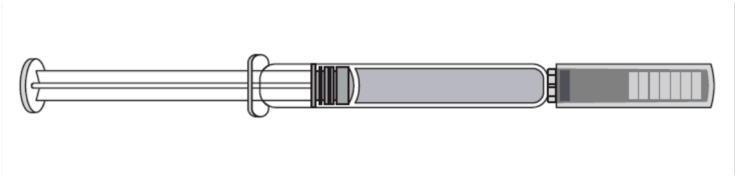
Jeśli Retacrit podaje się pod skórę (podskórnie), objętość wstrzykiwanego leku zazwyczaj nie przekracza jednego mililitra (1 ml) w jednym wstrzyknięciu. W przypadku większych objętości należy wybrać więcej niż jedno miejsce wstrzyknięcia.

Retacrit podaje się osobno i nie należy go mieszać z innymi płynami do wstrzykiwań.

**Nie wstrząsać strzykawek z lekiem Retacrit.** Długotrwałe i energiczne wstrząsanie może zaszkodzić produktowi. Jeśli wiadomo, że strzykawka z lekiem była mocno wstrząsana, nie należy używać tego leku.

*Jak samodzielnie wstrzyknąć sobie lek z ampułkostrzykawki*

- Wyjąć z lodówki tekturowe pudełko zawierające ampułkostrzykawkę.
- Wyjąć z tekturowego pudełka tackę blistrową zawierającą ampułkostrzykawkę. Jeśli w pudełku znajdują się tacki blistrowe z więcej niż jedną ampułkostrzykawką, oderwać tackę blistrową zawierającą jedną ampułkostrzykawkę wzdłuż perforowanej części, a pozostałe tacki blistrowe z ampułkostrzykawkami włożyć do pudełka. Pudełko należy umieścić z powrotem w lodówce.
- Otworzyć tackę z ampułkostrzykawką po wyjęciu jej z lodówki. Płyn musi osiągnąć temperaturę pokojową. **Nie** zdejmować osłonki igły, czekając, aż ampułkostrzykawka osiągnie temperaturę pokojową.



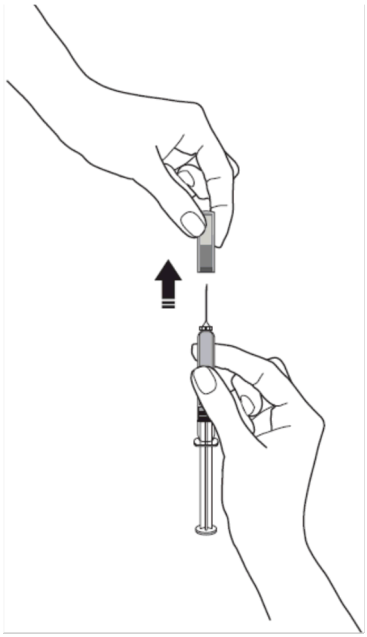
- Sprawdzić ampułkostrzykawkę, upewniając się, że jest to właściwa dawka leku, termin ważności leku nie został przekroczony, opakowanie jest nieuszkodzone, a płyn jest przezroczysty i nie jest zamarznięty.
- **Nie stosować ampułkostrzykawki, jeżeli:**
  - Tekturowe pudełko jest otwarte lub uszkodzone.
  - Lek jest mętny lub zabarwiony albo w płynie znajdują się pływające cząsteczki.
  - Jakakolwiek część ampułkostrzykawki wygląda na pękniętą lub złamaną albo z ampułkostrzykawki wyciekła część płynu.
  - Ampułkostrzykawka została upuszczona. Ampułkostrzykawka może być pęknięta, nawet jeśli nie widać pęknięcia.
  - Brakuje osłonki igły lub nie została ona dobrze zamocowana.
  - Upłynął termin ważności wydrukowany na etykiecie.

  We wszystkich powyższych przypadkach należy wyrzucić ampułkostrzykawkę i użyć nowej.

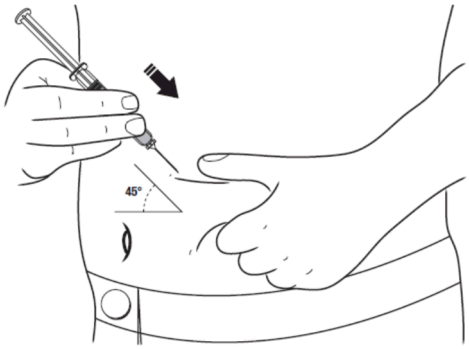
- Wybrać miejsce do wstrzyknięcia leku. Dobre miejsca to górna część uda, okolica brzucha, jdnak w pewnej odległości od pępka. Każdego kolejnego dnia należy wstrzykiwać lek w inne miejsce.
- Umyć ręce. W celu dezynfekcji, miejsce wstrzykiwania należy przetrzeć gazikiem nasączonym płynem odkażającym.
- Trzymać ampułkostrzykawkę za cylinder, a igła w osłonce powinna być skierowana ku górze.
  - **Nie należy** trzymać ampułkostrzykawki za główkę tłoka, sam tłok lub osłonkę igły.
  - Nigdy **nie wolno** odciągać tłoka.

- **Nie należy** zdejmować osłonki igły ampułkostrzykawki, dopóki pacjent nie jest gotowy do wstrzyknięcia leku.

- Zdjąć osłonkę igły z ampułkostrzykawki, trzymując za cylinder i ściągając ją równolegle do igły, z dala od ciała, bez obracania. Wyrzucić osłonkę igły. **Nie** zakładać ponownie osłonki na igłę. **Nie** naciskać na tłok, **nie** dotykać igły ani **nie** wstrząsać ampułkostrzykawką.



- Uchwycić fałd skóry kciukiem i palcem wskazującym. **Nie** ściskać go.
- Drugą ręką trzymać ampułkostrzykawkę tak, jak się trzyma ołówek. Szybkim, zdecydowanym ruchem wprowadzić igłę w skórę pod kątem około 45º.

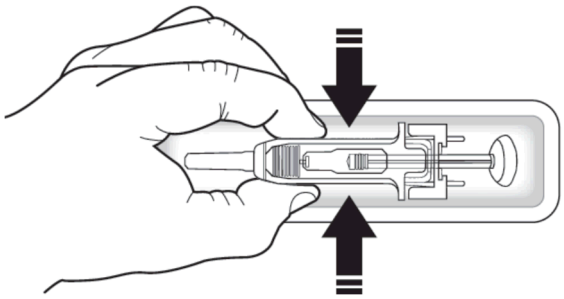



- Wbić całkowicie igłę w fałd skórny. Lekarz lub pielęgniarka mogą pokazać pacjentowi jak to zrobić.
- Nacisnąć na tłok kciukiem aż do oporu, by wstrzyknąć całą objętość płynu. Tłok należy naciskać powoli i równomiernie, trzymając cały czas fałd skóry.
- Jeśli tłok został już wciśnięty do oporu, wciągnąć igłę i puścić skórę.
- Po wyjęciu igły ze skóry może pojawić się niewielkie krwawienie w miejscu wkłucia igły. Jest to normalne. Przez kilka sekund po wstrzyknięciu można uciskać to miejsce gazikiem nasączonym płynem odkażającym.
- **Nie** próbować ponownie zakładać osłonki igły. Zużytą ampułkostrzykawkę należy wyrzucić do pojemnika na ostre odpady medyczne (odpornego na przebicie).
- Zużytych strzykawek nigdy nie wyrzucać do pojemnika na domowe odpadki.

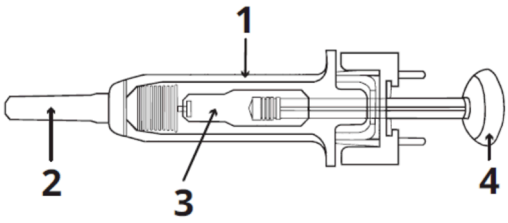
*Jak samodzielnie wstrzyknąć sobie lek z ampułkostrzykawki z pasywną osłoną zabezpieczającą igłę*

Ampułkostrzykawka posiadana przez pacjenta może mieć dołączoną pasywną osłonę igły, która zapobiega ukłuciu igłą.

- Wyjąć z lodówki tekturowe pudełko zawierające ampułkostrzykawkę z pasywną osłoną zabezpieczającą igłę.
- Wyjąć z tekturowego pudełka tackę blistrową zawierającą ampułkostrzykawkę. Jeśli w pudełku znajdują się tacki blistrowe z więcej niż jedną ampułkostrzykawką, oderwać tackę blistrową zawierającą jedną ampułkostrzykawkę wzdłuż perforowanej części, a pozostałe tacki blistrowe z ampułkostrzykawkami włożyć do pudełka. Pudełko umieścić z powrotem w lodówce.
- Otworzyć blister z ampułkostrzykawką, odrywając wieczko z tacki.
- Wyjąć ampułkostrzykawkę z tacki blistrowej, chwytając za korpus strzykawki.
  - **Nie** chwytać za szarą osłonkę igły ani za tłok.



- Sprawdzić ampułkostrzykawkę, by upewnić się, że osłona zabezpieczająca igłę zakrywa cylinder ampułki. **Nie** nasuwać osłony zabezpieczającej igłę na osłonkę igły przed wstrzyknięciem. Może to spowodować aktywację lub blokadę osłony zabezpieczającej igłę. Jeśli osłona zabezpieczająca zakrywa igłę, oznacza to, że została ona aktywowana.
- Płyn musi osiągnąć temperaturę pokojową. **Nie** zdejmować osłonki igły z ampułkostrzykawki, czekając, aż osiągnie ona temperaturę pokojową.

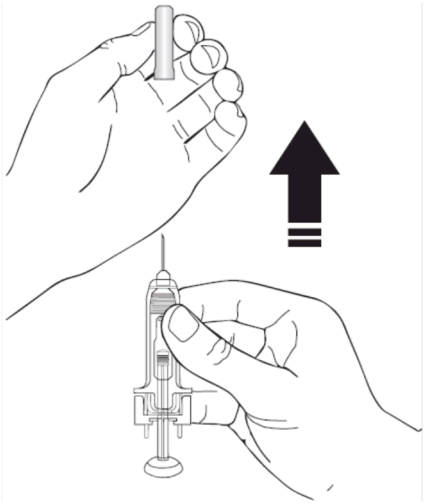



| | |
|---|---|
| 1 | Osłona zabezpieczająca igłę |
| 2 | Osłonka igły |
| 3 | Lek |
| 4 | Tłok |

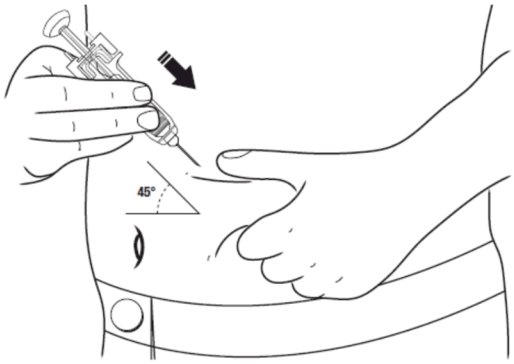
- Sprawdzić ampułkostrzykawkę upewniając się, że jest to właściwa dawka leku, termin ważności leku nie został przekroczony, opakowanie jest nieuszkodzone, a płyn jest przezroczysty i nie jest zamarznięty.
- **Nie stosować ampułkostrzykawki, jeżeli:**
  - Tekturowe pudełko jest otwarte lub uszkodzone.
  - Brakuje osłony zabezpieczającej igłę, jest ona oderwana lub została aktywowana.
  - Lek jest mętny lub zabarwiony albo w płynie znajdują się pływające cząsteczki. **Nie** sprawdzać produktu przez plastikową osłonę zabezpieczającą.
  - Jakakolwiek część ampułkostrzykawki wygląda na pękniętą lub złamaną albo z ampułki wyciekła część płynu.
  - Ampułkostrzykawka została upuszczona. Ampułkostrzykawka może być pęknięta, nawet jeśli nie widać pęknięcia.
  - Brakuje osłonki igły lub nie została ona dobrze zamocowana.
  - Upłynął termin ważności wydrukowany na etykiecie.

  We wszystkich powyższych przypadkach należy wyrzucić ampułkostrzykawkę i użyć nowej.

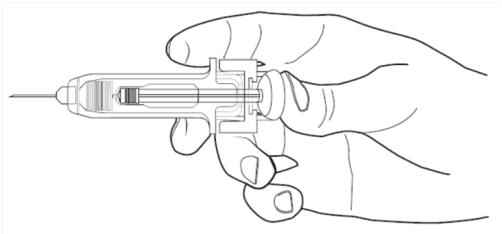
- Wybrać miejsce do wstrzyknięcia leku. Dobre miejsca to górna część uda, okolica brzucha, jednak w pewnej odległości od pępka. Każdego kolejnego dnia należy wstrzykiwać lek w inne miejsce.
- Umyć ręce. W celu dezynfekcji, miejsce wstrzykiwania należy przetrzeć gazikiem nasączonym płynem odkażającym.
- Trzymać ampułkostrzykawkę za korpus osłony zabezpieczającej igłę, a igła w osłonce powinna być skierowana ku górze.
- Nie należy trzymać strzykawki za głowicę tłoka, sam tłok lub osłonkę igły.
- Nigdy nie wolno odciągać tłoka.
- Nie należy zdejmować osłonki igły ampułkostrzykawki, dopóki pacjent nie jest gotowy do wstrzyknięcia leku.
- Zdjąć osłonkę igły ze strzykawki, przytrzymując cylinder i ściągając ją równolegle do igły, z dala od ciała, bez obracania. Wyrzucić osłonkę igły. **Nie** zakładać ponownie osłonki na igłę. **Nie** naciskać na tłok, **nie** dotykać igły ani **nie** wstrząsać ampułkostrzykawką.



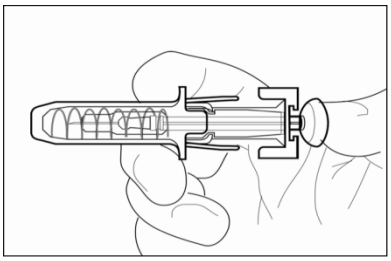
- Uchwycić fałd skóry kciukiem i palcem wskazującym. **Nie należy** go ściskać.
- Drugą ręką trzymać ampułkostrzykawkę tak, jak się trzyma ołówek. Szybkim, zdecydowanym ruchem wprowadzić igłę w skórę pod kątem około 45º.




- Wbić całkowicie igłę w fałd skórny. Lekarz lub pielęgniarka mogą pokazać pacjentowi jak to zrobić.
- Wciskać tłok, jednocześnie przytrzymując kołnierz dla palców, aż do podania całej dawki leku. Osłona igły NIE uruchomi się aż do momentu podania CAŁEJ dawki leku.



- Jeśli tłok został już wciśnięty do oporu, wciągnąć igłę i puścić skórę.
- Puścić tłok i pozwolić, aby cała igła wsunęła się w osłonę, a osłona zatrzasnęła się na właściwym miejscu.



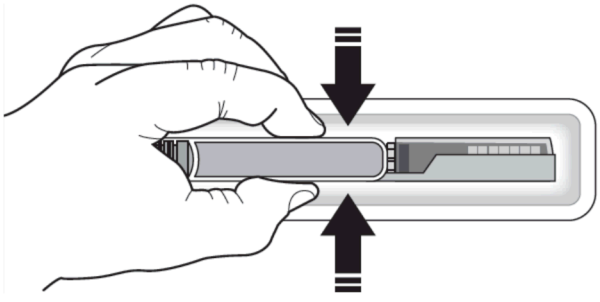
- Po wyjęciu igły ze skóry może pojawić się niewielkie krwawienie w miejscu wkłucia igły. Jest to normalne. Przez kilka sekund po wstrzyknięciu można uciskać to miejsce gazikiem nasączonym płynem odkażającym.
- **Nie** próbować ponownie zakładać osłonki na igłę. Zużytą ampułkostrzykawkę należy wyrzucić do pojemnika na ostre odpady medyczne (odpornego na przebicie).
- Zużytych ampułkostrzykawek nie należy nigdy wyrzucać do pojemnika na domowe odpadki.

*Jak samodzielnie wstrzyknąć sobie lek z ampułkostrzykawki z zabezpieczeniem igły typu Needle-Trap*

Ampułkostrzykawka posiadana przez pacjenta może mieć dołączony element Needle-Trap, który zapobiega przypadkowym ukłuciom po prawidłowym wstrzyknięciu leku. Składa się on z plastikowej klapki (chwytak), solidnie przymocowanej do nalepki na cylindrze strzykawki. Obie te części wspólnie tworzą element (zabezpieczenie) Needle-Trap.

W celu uruchomienia elementu Needle-Trap i zabezpieczenia igły po wykonaniu wstrzyknięcia należy wykonać określone czynności.

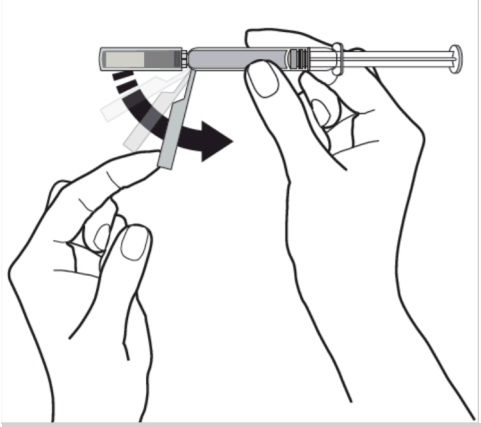
- Wyjąć z lodówki tekturowe pudełko zawierające ampułkostrzykawkę.
- Wyjąć z tekturowego pudełka tackę blistrową zawierającą ampułkostrzykawkę. Jeśli w pudełku znajdują się tacki blistrowe z więcej niż jedną ampułkostrzykawką, oderwać tackę blistrową zawierającą jedną ampułkostrzykawkę wzdłuż perforowanej części, a pozostałe tacki blistrowe z ampułkostrzykawkami włożyć do pudełka. Pudełko umieścić z powrotem w lodówce.
- Otworzyć tackę blistrową zawierającą ampułkostrzykawkę z zabezpieczeniem igły typu Needle-Trap, odrywając wieczko z tacki po wyjęciu jej z lodówki.
- Chwycić za korpus ampułkostrzykawki, aby wyjąć ją z tacki blistrowej.



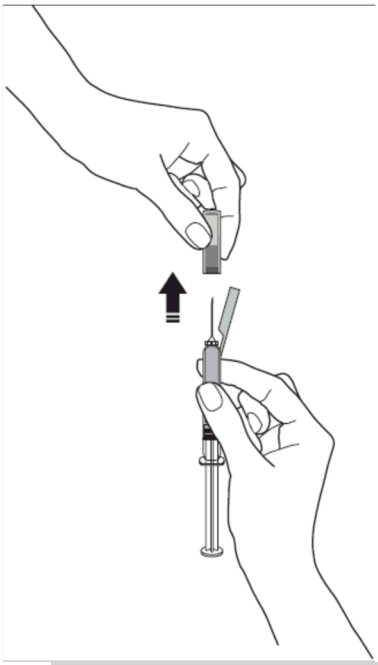
- **Nie** zdejmować osłonki igły z ampułkostrzykawki, dopóki pacjent nie będzie gotowy do wstrzyknięcia leku.

- Płyn musi osiągnąć temperaturę pokojową. **Nie** zdejmować osłonki igły z ampułkostrzykawki, czekając, aż osiągnie ona temperaturę pokojową.
- Sprawdzić ampułkostrzykawkę upewniając się, że jest to właściwa dawka leku, termin ważności leku nie został przekroczony, opakowanie jest nieuszkodzone, a płyn jest przezroczysty i nie jest zamarznięty.
- **Nie stosować ampułkostrzykawki, jeżeli:**
  - Tekturowe pudełko jest otwarte lub uszkodzone.
  - Lek jest mętny lub zabarwiony albo w płynie znajdują się pływające cząsteczki.
  - Jakakolwiek część ampułkostrzykawki wygląda na pękniętą lub złamaną albo z ampułki wyciekła część płynu.
  - Ampułkostrzykawka została upuszczona. Ampułkostrzykawka może być pęknięta, nawet jeśli nie widać śladów pęknięcia.
  - Brakuje osłonki igły lub nie została ona dobrze zamocowana.
  - Upłynął termin ważności wydrukowany na etykiecie.

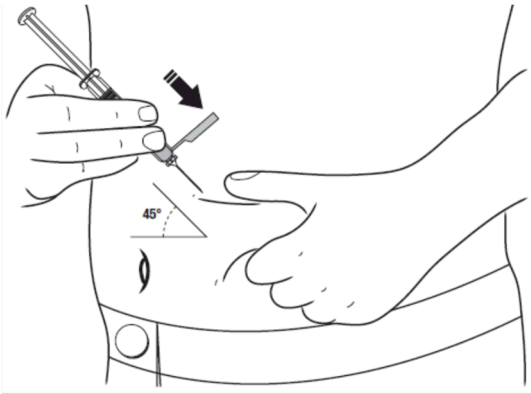
  We wszystkich powyższych przypadkach należy wyrzucić ampułkostrzykawkę i użyć nowej.
- Wybrać miejsce do wstrzyknięcia leku. Dobre miejsca to górna część uda, okolica brzucha, jdnak w pewnej odległości od pępka. Każdego kolejnego dnia należy wstrzykiwać lek w inne miejsce.
- Umyć ręce. W celu dezynfekcji, miejsce wstrzykiwania należy przetrzeć gazikiem nasączonym płynem odkażającym.
- Trzymać ampułkostrzykawkę za cylinder, a igła w osłonce powinna być skierowana ku górze.
- Nie należy trzymać strzykawki za główkę tłoka, sam tłok lub osłonkę igły.
- Nigdy nie wolno odciągać tłoka.
- Uchwycić koniec plastikowej klapki i odchylić ją od osłonki igły.



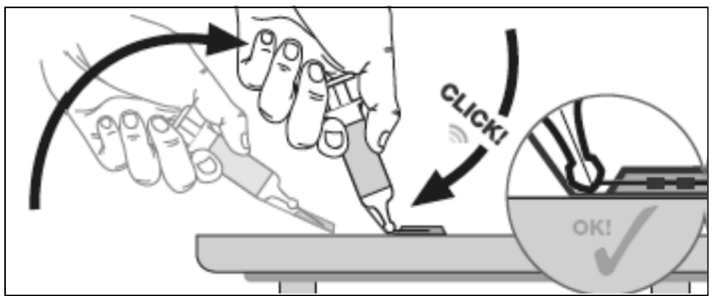
- Nie należy zdejmować osłonki igły ampułkostrzykawki, dopóki pacjent nie jest gotowy do wstrzyknięcia leku.
- Zdjąć osłonkę igły ze strzykawki, przytrzymując cylinder i ściągając osłonkę równolegle do igły, z dala od ciała, bez obracania. Wyrzucić osłonkę igły. **Nie** zakładać ponownie osłonki na igłę. **Nie** naciskać na tłok, **nie** dotykać igły ani **nie** wstrząsać ampułkostrzykawką.



- Uchwycić fałd skóry kciukiem i palcem wskazującym. **Nie należy** go ściskać.
- Drugą ręką trzymać ampułkostrzykawkę tak, jak się trzyma ołówek. Szybkim, zdecydowanym ruchem wprowadzić igłę w skórę pod kątem około 45º.




- Wbić całkowicie igłę w fałd skórny. Lekarz lub pielęgniarka mogą pokazać pacjentowi, jak to zrobić.
- Nacisnąć na tłok kciukiem aż do oporu, by wstrzyknąć całą objętość płynu. Tłok należy naciskać powoli i równomiernie, trzymając cały czas fałd skóry.
- Jeśli tłok został już wciśnięty do oporu, wciągnąć igłę i puścić skórę.
- Przyłożyć plastikowy chwytak do twardej, stabilnej powierzchni i jedną ręką obracać cylinder ampułkostrzykawki, wciskając igłę w chwytak, aż zaskoczy i zostanie unieruchomiona (w momencie złapania igły w chwytak słychać kliknięcie). Aby uniemożliwić ponowne użycie igły, należy zginać ją do momentu, aż kąt ampułkostrzykawki względem wykorzystywanej powierzchni przekroczy 45 stopni.




- Po wyjęciu igły ze skóry może pojawić się niewielkie krwawienie w miejscu wkłucia igły. Jest

to normalne. Przez kilka sekund po wstrzyknięciu można uciskać to miejsce gazikiem nasączonym płynem odkażającym.
- **Nie** próbować ponownie zakładać osłonki na igłę. Zużytą ampułkostrzykawkę należy wyrzucić do pojemnika na ostre odpady medyczne (odpornego na przebicie).
- Zużytych ampułkostrzykawek nie należy nigdy wyrzucać do pojemnika na domowe odpadki.

**Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Retacrit**
Jeśli pacjent uważa, że wstrzyknięta dawka leku Retacrit była zbyt duża, powinien natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Wystąpienie działań niepożądanych z przedawkowania leku Retacrit jest mało prawdopodobne.

**Pominięcie zastosowania leku Retacrit**

Następny zastrzyk należy wykonać jak najszybciej po przypomnieniu sobie o tym. Jeśli do przyjęcia kolejnej dawki pozostał jeden dzień lub mniej, pominiętej dawki nie należy przyjmować, a kolejną zastosować zgodnie z normalnym schematem dawkowania. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

**Jeśli pacjent choruje na wirusowe zapalenie wątroby typu C i otrzymuje interferon i rybawirynę**

Pacjent powinien tę kwestię omówić z lekarzem, ponieważ w wyniku jednoczesnego stosowania epoetyny zeta z interferonem i rybawiryną zdarzały się rzadkie przypadki utraty skuteczności działania leku i rozwoju schorzenia określanego mianem wybiórczej aplazji czerwonokrwinkowej (PRCA, ang. *pure red cell aplasia*), która jest ciężką postacią niedokrwistości. Retacrit nie jest dopuszczony do stosowania w leczeniu niedokrwistości związanej z wirusowym zapaleniem wątroby typu C.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

## 4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

W przypadku wystąpienia jakiegokolwiek z działań wymienionych poniżej, należy **niezwłocznie poinformować lekarza lub pielęgniarkę**.

W związku z leczeniem epoetyną zgłaszano ciężkie reakcje skórne, w tym zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka. Mogą one objawiać się pod postacią czerwonawych plam przypominających tarczę strzelniczą lub okrągłych wykwitów na tułowiu, często z pęcherzami pośrodku, złuszczanie skóry, owrzodzenie jamy ustnej, gardła, nosa, narządów płciowych i oczu. Powikłania te mogą być poprzedzone gorączką i objawami grypopodobnymi. W przypadku wystąpienia tych objawów należy przerwać przyjmowanie leku Retacrit i niezwłocznie zgłosić się do lekarza lub poszukać pomocy medycznej. Patrz też punkt 2.

Bardzo częste: mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób.
- **Biegunka**
- **Mdłości**
- **Wymioty**
- **Gorączka**
- **Nieżyt dróg oddechowych**, z objawami takimi jak zatkany nos i ból gardła, była zgłaszana u pacjentów z chorobą nerek uprzednio niepoddawanych dializie.

Częste: mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób.
- **Zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi. Bóle głowy**, szczególnie nagłe, kłujące i przypominające migrenę, **dezorientacja lub drgawki** mogą być objawami nagłego zwiększenia ciśnienia tętniczego krwi. Stan ten wymaga pilnego leczenia. Podwyższone ciśnienie tętnicze

krwi może wymagać leczenia (lub dostosowania dawek leków, które pacjent już zażywa z powodu nadciśnienia tętniczego krwi).
- **Zakrzepy krwi** (w tym zakrzepica żył głębokich i zatorowość), które mogą wymagać natychmiastowego leczenia. U pacjenta mogą wystąpić takie objawy jak **ból w klatce piersiowej, duszność oraz bolesny obrzęk i zaczerwienienie, zazwyczaj nogi.**
- **Kaszel**.
- **Wysypka skórna**, **która może być spowodowana reakcją alergiczną.**
- **Ból kości lub mięśni.**
- **Objawy grypopodobne**, takie jak ból głowy, bóle (również długotrwałe) stawów, uczucie osłabienia, dreszcze, zmęczenie i zawroty głowy. Mogą być one częstsze na początku leczenia. Jeśli objawy takie występują podczas wstrzyknięcia dożylnego, wolniejsze wstrzyknięcie może pomóc w ich uniknięciu w przyszłości.
- **Zaczerwienienie, pieczenie i ból w miejscu wstrzyknięcia.**
- **Obrzęk kostek, stóp i palców.**
- **Ból ręki lub nogi.**

Niezbyt częste: mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób.
- **Wysoki poziom potasu we krwi**, który może spowodować zaburzenia rytmu serca (jest to bardzo częste działanie niepożądane u pacjentów poddawanych dializie).
- **Drgawki**.
- **Niedrożność nosa lub dróg oddechowych.**
- **Reakcja alergiczna**.
- **Pokrzywka**.

Rzadkie: mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1000 osób.
- **Objawy aplazji czystoczerwonokrwinkowej (PRCA)**
  PRCA oznacza, że szpik kostny nie wytwarza wystarczającej ilości czerwonych krwinek.
  PRCA powoduje **nagłą i ciężką niedokrwistość. Objawy to:**
  - **niezwykłe zmęczenie**.
  - **zawroty głowy**.
  - **duszność**.

  PRCA była bardzo rzadko opisywana głównie u pacjentów z chorobą nerek po miesiącach lub latach leczenia lekiem Retacrit i innymi lekami pobudzającymi wytwarzanie czerwonych krwinek.

- Zwiększenie liczby małych komórek krwi (tzw. płytek krwi), które normalnie uczestniczą w tworzeniu skrzepów krwi. Lekarz sprawdzi, czy nie występuje taki objaw.

- Ciężkie reakcje alergiczne mogą obejmować:
  - obrzęk twarzy, warg, ust, języka lub gardła.
  - trudności w połykaniu lub oddychaniu.
  - swędząca wysypka (pokrzywka).

- Problem z krwią, co może powodować ból, ciemne zabarwienie moczu lub zwiększoną wrażliwość skóry na światło słoneczne (porfiria).

U pacjentów poddawanych hemodializie:
- Zakrzepy (zakrzepica) mogą wytworzyć się w przetoce do dializy. Jest to bardziej prawdopodobne, jeśli pacjent ma niskie ciśnienie tętnicze krwi lub jeśli w obrębie przetoki występują powikłania.
- Zakrzepy mogą powstawać również w systemie do hemodializy. Lekarz może podjąć decyzję o zwiększeniu dawki heparyny podczas dializy.

**Należy natychmiast poinformować lekarza lub pielęgniarkę**, jeśli zauważy się którykolwiek z tych objawów lub jeśli wystąpią jakiekolwiek inne objawy podczas przyjmowania leczenia lekiem Retacrit.

**Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania" wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## 5. Jak przechowywać lek Retacrit

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i etykiecie po: „Termin ważności (EXP)" lub „EXP". Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (w temperaturze od 2°C do 8°C). Retacrit można wyjąć z lodówki i przechowywać w temperaturze pokojowej (do 25°C) nie dłużej niż przez 3 dni. Jeśli strzykawka została wyjęta z lodówki i osiągnęła temperaturę pokojową (do 25°C), zawartość musi być zużyta w ciągu 3 dni lub należy ją wyrzucić.

Nie zamrażać ani nie wstrząsać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się, że zamknięcie uszczelniające jest naruszone, roztwór nie jest bezbarwny lub widoczne są pływające w nim cząstki. Jeśli zauważy się jakiekolwiek z wymienionych nieprawidłowości, produkt leczniczy należy wyrzucić.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## 6. Zawartość opakowania i inne informacje

**Co zawiera lek Retacrit**

– Substancją czynną leku jest epoetyna zeta (wytwarzana metodą rekombinacji DNA w liniach komórkowych CHO (*Chinese Hamster Ovary*)).

  *Retacrit 1000 IU/0,3 ml – roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce*

  1 ampułkostrzykawka z 0,3 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 1000 jednostek międzynarodowych (IU) epoetyny zeta (rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny). Roztwór zawiera 3 333 IU epoetyny zeta na ml.

  *Retacrit 2000 IU/0,6 ml – roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce*

  1 ampułkostrzykawka z 0,6 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 2000 jednostek międzynarodowych (IU) epoetyny zeta (rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny). Roztwór zawiera 3 333 IU epoetyny zeta na ml.

  *Retacrit 3000 IU/0,9 ml – roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce*

1 ampułkostrzykawka z 0,9 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 3000 jednostek międzynarodowych (IU) epoetyny zeta (rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny). Roztwór zawiera 3 333 IU epoetyny zeta na ml.

*Retacrit 4000 IU/0,4 ml – roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce*

1 ampułkostrzykawka z 0,4 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 4000 jednostek międzynarodowych (IU) epoetyny zeta (rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny). Roztwór zawiera 10 000 IU epoetyny zeta na ml.

*Retacrit 5000 IU/0,5 ml – roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce*

1 ampułkostrzykawka z 0,5 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 5000 jednostek międzynarodowych (IU) epoetyny zeta (rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny). Roztwór zawiera 10 000 IU epoetyny zeta na ml.

*Retacrit 6000 IU/0,6 ml – roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce*

1 ampułkostrzykawka z 0,6 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 6000 jednostek międzynarodowych (IU) epoetyny zeta (rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny). Roztwór zawiera 10 000 IU epoetyny zeta na ml.

*Retacrit 8000 IU/0,8 ml – roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce*

1 ampułkostrzykawka z 0,8 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 8000 jednostek międzynarodowych (IU) epoetyny zeta (rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny). Roztwór zawiera 10 000 IU epoetyny zeta na ml.

*Retacrit 10 000 IU/1,0 ml – roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce*

1 ampułkostrzykawka z 1,0 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 10 000 jednostek międzynarodowych (IU) epoetyny zeta (rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny). Roztwór zawiera 10 000 IU epoetyny zeta na ml.

*Retacrit 20 000 IU/0,5 ml – roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce*

1 ampułkostrzykawka z 0,5 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 20 000 jednostek międzynarodowych (IU) epoetyny zeta (rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny). Roztwór zawiera 40 000 IU epoetyny zeta na ml.

*Retacrit 30 000 IU/0,75 ml – roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce*

1 ampułkostrzykawka z 0,75 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 30 000 jednostek międzynarodowych (IU) epoetyny zeta (rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny). Roztwór zawiera 40 000 IU epoetyny zeta na ml.

*Retacrit 40 000 IU/1,0 ml – roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce*

1 ampułkostrzykawka z 1,0 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 40 000 jednostek międzynarodowych (IU) epoetyny zeta (rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny). Roztwór zawiera 40 000 IU epoetyny zeta na ml.

Pozostałe składniki leku to: disodu fosforan dwuwodny, sodu diwodorofosforan dwuwodny, sodu chlorek (patrz punkt 2 „Lek Retacrit zawiera sód”), wapnia chlorek dwuwodny, polisorbat 20, glicyna, leucyna, izoleucyna, treonina, kwas glutaminowy, fenyloalanina (patrz punkt 2 „Lek Retacrit zawiera fenyloalaninę”), woda do wstrzykiwań, sodu wodorotlenek (do ustalenia pH), kwas solny (do ustalenia

pH).

**Jak wygląda lek Retacrit i co zawiera opakowanie**

Retacrit jest przezroczystym, bezbarwnym roztworem do wstrzykiwań. Znajduje się w przezroczystej szklanej strzykawce z igłą zamocowaną na stałe.

Ampułkostrzykawki zawierają od 0,3 do 1,0 ml roztworu, w zależności od zawartości epoetyny zeta (patrz "Co zawiera Retacrit").

Jedno opakowanie zawiera 1 lub 4 lub 6 ampułkostrzykawek z osłonką lub bez osłonki igły lub z zabezpieczeniem igły typu Needle-Trap.
Opakowanie zbiorcze zawiera 4 (4 opakowania po 1) ampułkostrzykawki lub 6 (6 opakowań po 1) ampułkostrzykawek.

**Podmiot odpowiedzialny**

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

**Wytwórcy**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
D-61118 Bad Vilbel
Niemcy

Hospira Zagreb d.o.o.
Prudnička cesta 60
10291 Prigorje Brdovečko
Chorwacja

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

**België/Belgique/Belgien**
**Luxembourg/Luxemburg**
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

**България**
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

**Česká republika**
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

**Danmark**
Pfizer ApS
Tlf: + 45 44 20 11 00

**Lietuva**
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel: + 370 52 51 4000

**Magyarország**
Pfizer Kft.
Tel.: + 36 1 488 37 00

**Malta**
Drugsales Ltd
Tel: +356 21 419 070/1/2

**Nederland**
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

**Deutschland**
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: + 49 (0)30 550055-51000

**Eesti**
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

**Ελλάδα**
Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ: + 30 210 6785800

**España**
Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

**France**
Pfizer
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

**Ireland**
Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0) 1304 616161

**Ísland**
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

**Italia**
Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

**Κύπρος**
Pfizer ΕΛΛΑΣ A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

**Latvija**
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: + 371 670 35 775

**Norge**
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

**Österreich**
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**Polska**
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

**Portugal**
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

**România**
Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0)21 207 28 00

**Slovenija**
Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

**Slovenská republika**
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: + 421 2 3355 5500

**Suomi/Finland**
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**Sverige**
Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**
Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu.