

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Retacrit 1 000 IE/0,3 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta  
Retacrit 2 000 IE/0,6 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta  
Retacrit 3 000 IE/0,9 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta  
Retacrit 4000 IE/0,4 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta  
Retacrit 5 000 IE/0,5 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta  
Retacrit 6 000 IE/0,6 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta  
Retacrit 8 000 IE/0,8 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta  
Retacrit 10 000 IE/1 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta  
Retacrit 20 000 IE/0,5 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta  
Retacrit 30 000 IE/0,75 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta  
Retacrit 40 000 IE/1 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

### Retacrit 1 000 IE/0,3 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

1 förfylld spruta med 0,3 ml injektionsvätska, lösning innehåller 1 000 internationella enheter (IE) epoetin zeta\* (rekombinant humant erytropoietin). Lösningen innehåller 3 333 IE epoetin zeta per ml.

### Retacrit 2 000 IE/0,6 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

1 förfylld spruta med 0,6 ml injektionsvätska, lösning innehåller 2 000 internationella enheter (IE) epoetin zeta\* (rekombinant humant erytropoietin). Lösningen innehåller 3 333 IE epoetin zeta per ml.

### Retacrit 3 000 IE/0,9 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

1 förfylld spruta med 0,9 ml injektionsvätska, lösning innehåller 3 000 internationella enheter (IE) epoetin zeta\* (rekombinant humant erytropoietin). Lösningen innehåller 3 333 IE epoetin zeta per ml.

### Retacrit 4000 IE/0,4 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

1 förfylld spruta med 0,4 ml injektionsvätska, lösning innehåller 4 000 internationella enheter (IE) epoetin zeta\* (rekombinant humant erytropoietin). Lösningen innehåller 10 000 IE epoetin zeta per ml.

### Retacrit 5 000 IE/0,5 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

1 förfylld spruta med 0,5 ml injektionsvätska, lösning innehåller 5 000 internationella enheter (IE) epoetin zeta\* (rekombinant humant erytropoietin). Lösningen innehåller 10 000 IE epoetin zeta per ml.

### Retacrit 6 000 IE/0,6 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

1 förfylld spruta med 0,6 ml injektionsvätska, lösning innehåller 6 000 internationella enheter (IE) epoetin zeta\* (rekombinant humant erytropoietin). Lösningen innehåller 10 000 IE epoetin zeta per ml.

### Retacrit 8 000 IE/0,8 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

1 förfylld spruta med 0,8 ml injektionsvätska, lösning innehåller 8 000 internationella enheter (IE) epoetin zeta\* (rekombinant humant erytropoietin). Lösningen innehåller 10 000 IE epoetin zeta per ml.

### Retacrit 10 000 IE/1 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

1 förfylld spruta med 1 ml injektionsvätska, lösning innehåller 10 000 internationella enheter (IE) epoetin zeta\* (rekombinant humant erytropoietin). Lösningen innehåller 10 000 IE epoetin zeta per ml.

### Retacrit 20 000 IE/0,5 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

1 förfylld spruta med 0,5 ml injektionsvätska, lösning innehåller 20 000 internationella enheter (IE) epoetin zeta\* (rekombinant humant erytropoietin). Lösningen innehåller 40 000 IE epoetin zeta per ml.

### Retacrit 30 000 IE/0,75 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

1 förfylld spruta med 0,75 ml injektionsvätska, lösning innehåller 30 000 internationella enheter (IE) epoetin zeta\* (rekombinant humant erytropoietin). Lösningen innehåller 40 000 IE epoetin zeta per ml.

### Retacrit 40 000 IE/1 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

1 förfylld spruta med 1 ml injektionsvätska, lösning innehåller 40 000 internationella enheter (IE) epoetin zeta\* (rekombinant humant erythropoietin). Lösningen innehåller 40 000 IE epoetin zeta per ml.

#### *Hjälpämne(n) med känd effekt*

Retacrit innehåller 0,5 mg/ml fenylalanin.

\*Producerat med rekombinant DNA-teknologi i ovarialceller från kinesisk hamster (CHO).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## **3. LÄKEMEDELSFORM**

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta (injektion).

Klar, färglös vätska.

## **4. KLINISKA UPPGIFTER**

### **4.1 Terapeutiska indikationer**

Retacrit är indicerat för behandling av symtomatisk anemi associerad med kronisk njursvikt (CRF):

- hos vuxna och pediatrika patienter i åldern 1 till 18 år på hemodialys och vuxna patienter på peritonealdialys (se avsnitt 4.4).
- hos vuxna med njursvikt som ännu inte står på dialys, för behandling av allvarlig anemi av renalt ursprung, som ger kliniska symtom hos patienten (se avsnitt 4.4).

Retacrit är indicerat för vuxna som får kemoterapi mot solida tumörer, malignt lymfom eller multipelt myelom och där risk för ökat transfusionsbehov bedöms föreligga med hänsyn till patientens allmäntillstånd (t.ex. kardiovaskulärt status, anemi redan vid starten av kemoterapi) för behandling av anemi för att reducera transfusionsbehovet.

Retacrit är indicerat för vuxna i ett predonations-program för att öka utbytet av autologt blod. Behandling bör endast ges till patienter med måttlig anemi (hemoglobinkoncentration [Hb] i intervallet 10 till 13 g/dl [6,2 till 8,1 mmol/l], och utan järnbrist) om blodsparande procedurer inte är tillgängliga eller är otillräckliga när ett stort elektivt kirurgiskt ingrepp kräver en större mängd blod (4 eller fler enheter blod för kvinnor och 5 eller fler enheter för män).

Retacrit är indicerat till vuxna utan järnbrist som ska genomgå större elektiv ortopedisk kirurgi med risk för komplikationer i samband med transfusion för att minska risken för exponering av allogen blodtransfusion. Användningen bör begränsas till patienter med måttlig anemi (hemoglobinkoncentration i intervallet 10 till 13 g/dl eller 6,2 till 8,1 mmol/l), som inte har tillgång till ett autologt predonationsprogram och där den förväntade blodförlusten är måttlig (900 till 1800 ml).

Retacrit är indicerat för behandling av symtomatisk anemi (hemoglobinkoncentration på  $\leq 10$  g/dl) hos vuxna med primärt myelodysplastiskt syndrom (MDS) med låg- eller intermediär-1-risk och som har lågt serumerythropoietin ( $< 200$  mE/ml).

### **4.2 Dosering och administreringsätt**

Behandling med Retacrit måste inledas under övervakning av läkare med erfarenhet av handhavandet av patienter med ovanstående indikationer.

#### Dosering

Alla andra orsaker till anemi (järn-, folat- eller vitamin B<sub>12</sub>-brist, aluminiumförgiftning, infektion eller inflammation, blodförlust, hemolys och benmärgsfibros oberoende av ursprung) bör beaktas och behandlas innan behandling med epoetin zeta påbörjas och vid beslut om dosökning. För att försäkra optimalt svar på epoetin zeta bör adekvata järndepåer säkerställas och vid behov järntillskott ges (se avsnitt 4.4).

### **Behandling av symtomatisk anemi hos vuxna patienter med kronisk njursvikt**

Anemiska symtom och följdtilstånd kan variera med ålder, kön och samtidiga sjukliga tillstånd och en läkares utvärdering av den enskilda patientens kliniska förlopp och tillstånd är nödvändig.

Den rekommenderade önskade hemoglobinkoncentrationen är mellan 10 g/dl till 12 g/dl (6,2 till 7,5 mmol/l). Retacrit bör administreras för att öka hemoglobinet till högst 12 g/dl (7,5 mmol/l). En ökning av hemoglobin med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under en fyraveckorsperiod bör undvikas. Om detta inträffar, ska lämplig dosjustering göras enligt anvisning.

På grund av variabilitet hos den enskilda patienten, kan enstaka individuella hemoglobinvärden för en patient observeras över eller under intervallet för den önskade hemoglobinkoncentrationen. Hemoglobinvariabilitet ska hanteras genom dosjustering med hänsyn till intervallet för hemoglobinkoncentrationen 10 g/dl (6,2 mmol/l) till 12 g/dl (7,5 mmol/l).

En ihållande hemoglobininivå större än 12 g/dl (7,5 mmol/l) bör undvikas. Om hemoglobinvärdet stiger med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) per månad, eller om den varaktiga hemoglobinkoncentrationen överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska dosen Retacrit minskas med 25 %. Om hemoglobinvärdet överstiger 13 g/dl (8,1 mmol/l) ska behandlingen avbrytas tills värdet sjunkit till under 12 g/dl (7,5 mmol/l) och därefter återupptas Retacrit-behandlingen med en dos som är 25 % lägre än den tidigare dosen.

Patienter bör kontrolleras noggrant för att säkerställa att den lägsta godkända effektiva dosen av Retacrit används för adekvat kontroll av anemi och symtomen på anemi samtidigt som en hemoglobinkoncentration på 12 g/dl (7,5 mmol/l) eller lägre bibehålls.

Försiktighet bör iaktas vid upptrappning av doser av erytropoesstimulerande läkemedel (ESL) hos patienter med kronisk njursvikt. Hos patienter med ett dåligt hemoglobinsvar på ESL bör alternativa förklaringar till det dåliga svaret övervägas (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Behandling med Retacrit är uppdelad i två faser, en korrigeringsfas och en underhållsfas.

### **Vuxna hemodialyspatienter**

Hos patienter på hemodialys, med tillgänglig intravenös administrering, är intravenös administrering att föredra.

#### Korrigeringsfas

Startdosen är 50 IE/kg 3 gånger i veckan.

Om nödvändigt, öka eller minska dosen med 25 IE/kg (3 gånger i veckan) tills önskade intervallet för hemoglobinkoncentrationen 10 g/dl till 12 g/dl (6,2 till 7,5 mmol/l) uppnås (detta ska göras i steg om minst fyra veckor).

#### Underhållsfas

Den rekommenderade totala veckodosen är mellan 75 och 300 IE/kg.

Lämplig dosjustering bör göras för att bibehålla hemoglobinvärdena på önskad nivå, mellan 10 g/dl till 12 g/dl (6,2 till 7,5 mmol/l).

Patienter med mycket låga hemoglobinvärden initialt (< 6 g/dl eller < 3,75 mmol/l) kan behöva högre underhållsdoser än patienter vars initiala anemi är mindre allvarlig (> 8 g/dl eller > 5 mmol/l).

### **Vuxna patienter med njursvikt som ännu inte genomgått dialys**

När intravenös administrering inte finns lätt tillgänglig kan Retacrit administreras subkutant.

#### Korrigeringsfas

Startdos med 50 IE/kg 3 gånger i veckan, om nödvändigt följt av dosökningar med 25 IE/kg (3 gånger i veckan) tills önskat mål är uppnått (detta ska göras i steg om minst fyra veckor).

#### Underhållsfas

Under underhållsfasen kan Retacrit antingen administreras 3 gånger i veckan eller vid subkutan administrering, en gång i veckan eller en gång varannan vecka.

Lämplig justering av dos och dosintervall ska göras för att bibehålla hemoglobinvärdet på önskad nivå: hemoglobin mellan 10 g/dl till 12 g/dl (6,2 till 7,5 mmol/l). Utökade dosintervall kan kräva en ökad dos.

Maxdosen bör inte överstiga 150 IE/kg 3 gånger i veckan, 240 IE/kg (upp till maximalt 20 000 IE) en gång i veckan eller 480 IE/kg (upp till högst 40 000 IE) en gång varannan vecka.

### **Vuxna peritonealdialyspatienter**

När intravenös administrering inte finns lätt tillgänglig kan Retacrit administreras subkutant.

#### Korrigeringsfas

Startdosen är 50 IE/kg 2 gånger i veckan.

#### Underhållsfas

Rekommenderad underhållsdos är mellan 25 IE/kg och 50 IE/kg 2 gånger i veckan i 2 lika stora injektioner.

Lämplig dosjustering bör göras för att bibehålla hemoglobinvärdet på önskad nivå mellan 10 g/dl till 12 g/dl (6,2 till 7,5 mmol/l).

### **Behandling av vuxna patienter med kemoterapi-inducerad anemi**

Anemisyntom och följd tillstånd efter anemi kan variera med ålder, kön och total sjukdomsburda. Det är nödvändigt att en läkare utvärderar den enskilda patientens kliniska utveckling och tillstånd.

Retacrit ska administreras till patienter med anemi (t.ex. hemoglobinkoncentration  $\leq$  10 g/dl [6,2 mmol/l]).

Startdosen är 150 IE/kg subkutant 3 gånger per veckan.

Alternativt kan Retacrit administreras som en startdos med 450 IE/kg subkutant en gång per veckan.

Lämplig dosjustering bör göras för att bibehålla hemoglobinkoncentrationen inom det önskade koncentrationsintervallet 10 g/dl till 12 g/dl (6,2 till 7,5 mmol/l).

På grund av variabilitet hos den enskilda patienten kan tillfälliga individuella hemoglobinvärden hos en patient över eller under önskat hemoglobinkoncentrationsintervall observeras.

Hemoglobinvariabilitet bör hanteras genom dosjustering med hänsyn till önskat intervall för hemoglobinkoncentrationen 10 g/dl (6,2 mmol/l) till 12 g/dl (7,5 mmol/l). En kvarstående hemoglobinnivå över 12 g/dl (7,5 mmol/l) bör undvikas. Vägledning för lämplig dosjustering när hemoglobinkoncentrationen överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) beskrivs nedan.

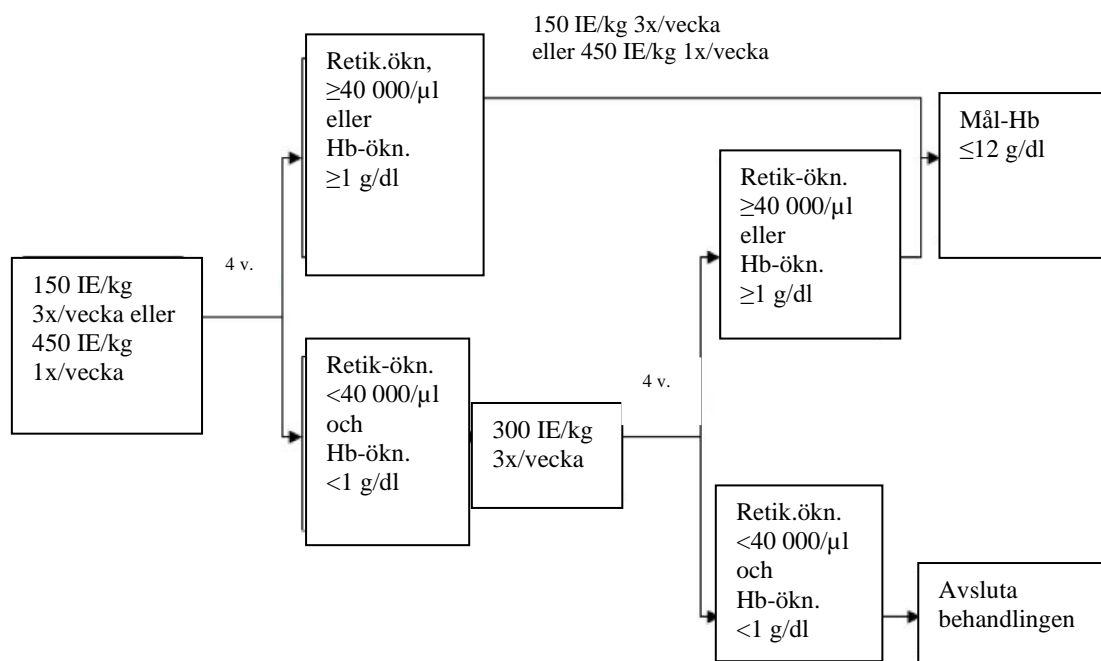
- Om hemoglobinkoncentrationen ökar med minst 1 g/dl (0,62 mmol/l) eller retikulyocyttalet har ökat med  $\geq 40\ 000$  celler/ $\mu$ l över initialvärdet efter 4 veckors behandling, skall dosen bibehållas på 150 IE/kg 3 gånger i veckan eller 450 IE/kg en gång i veckan.
- Om hemoglobinkoncentrationen ökar med  $< 1$  g/dl ( $< 0,62$  mmol/l) och retikulyocyttalet har ökat med  $< 40\ 000$  celler/ $\mu$ l över initialvärdet, ökas dosen till 300 IE/kg 3 gånger i veckan. Om hemoglobinkoncentrationen efter ytterligare 4 veckors behandling med 300 IE/kg 3 gånger i veckan har stigit  $\geq 1$  g/dl ( $> 0,62$  mmol/l) eller retikulyocyttalet har ökat  $\geq 40\ 000$  celler/ $\mu$ l skall dosen bibehållas på 300 IE/kg 3 gånger i veckan.
- Om hemoglobinkoncentrationen har stigit  $< 1$  g/dl ( $< 0,62$  mmol/l) och retikulyocyttalet har ökat  $< 40\ 000$  celler/ $\mu$ l över initialvärdet kan svar inte förväntas och behandlingen bör sättas ut.

### Dosjustering för att behålla hemoglobinkoncentrationen mellan 10 g/dl och 12 g/dl (6,2 till 7,5 mmol/l)

Om hemoglobinoncentrationen ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) per månad, eller om hemoglobinkoncentrationen överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska Retacrit-dosen minskas med ca 25 till 50 %.

Om hemoglobinkoncentrationen överstiger 13 g/dl (8,1 mmol/l) ska behandlingen avbrytas tills värdet sjunkit under 12 g/dl (7,5 mmol/l). Retacrit återupptas sedan med en dos som är 25 % lägre än den tidigare dosen.

Rekommenderad dosering beskrivs i följande diagram\*:



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

Patienter ska kontrolleras noggrant för att säkerställa att lägsta godkända dosen av erytropoesstimulerande läkemedel (ESL) används för att tillgodose adekvat kontroll av anemisyntomen.

Behandlingen med Retacrit bör fortsätta till det har gått en månad efter avslutad kemoterapi.

### **Behandling av vuxna kirurgpatienter i ett autlogt predonationsprogram**

Lätt anemiska patienter (hematokritvärde på 33 till 39 %) som behöver donera  $\geq 4$  enheter blod bör behandlas med Retacrit 600 IE/kg intravenöst 2 gånger i veckan under 3 veckor före operation. Retacrit ska administreras efter avslutandet av blodgivningsproceduren.

### **Behandling av vuxna patienter som ska genomgå större elektiv ortopedisk kirurgi**

Den rekommenderad doseringen är Retacrit 600 IE/kg givet subkutant en gång i veckan under tre veckor (dag -21, -14 och -7) före operation samt på operationsdagen.

I de fall det finns ett medicinskt behov att förkorta tiden före operation till mindre än tre veckor, ges Retacrit 300 IE/kg subkutant under 10 på varandra följande dagar, på operationsdagen och under 4 dagar omedelbart efter operationen.

Om hemoglobinnivån preoperativt är 15 g/dl (9,38 mmol/l) eller högre, ska administreringen av Retacrit avbrytas och inga ytterligare doser ges.

### **Behandling av vuxna patienter med MDS med låg- eller intermediär-1-risk**

Retacrit bör administreras till patienter med symtomatisk anemi (t.ex. hemoglobinkoncentration  $\leq 10$  g/dl (6,2 mmol/l)).

Rekommenderad startdos är Retacrit 450 IE/kg (maximal totaldos är 40 000 IE) som administreras subkutant en gång i veckan, med minst 5 dagar mellan doserna.

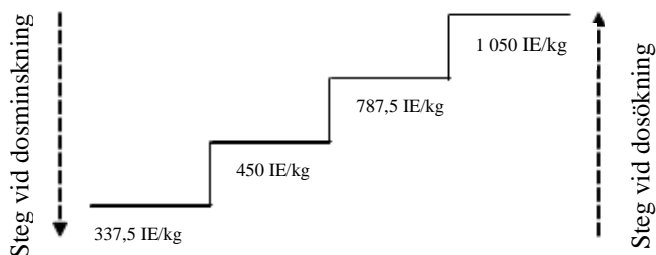
Lämpliga dosjusteringar bör göras för att bibehålla hemoglobinkoncentrationerna inom målintervall på 10 g/dl till 12 g/dl (6,2 till 7,5 mmol/l). Det rekommenderas att det initiala erytroidsvaret utvärderas 8 till 12 veckor efter behandlingen har satts in. Dosökningar och dosminskningar bör göras ett doseringssteg i taget (se diagrammet nedan). Hemoglobinkoncentration högre än 12 g/dl (7,5 mmol/l) bör undvikas.

#### Dosökning:

Dosen bör inte ökas så att den överstiger maxdosen på 1050 IE/kg (total dos 80 000 IE) per vecka. Om patienten slutar svara på behandlingen eller om hemoglobinkoncentrationen minskar med  $\geq 1$  g/dl vid dosreducering bör dosen ökas med ett doseringssteg. Det bör gå minst 4 veckor mellan dosökningarna.

#### Doseringsuppehåll och dosminskning:

Ett uppehåll i epoetin zeta bör göras när hemoglobinkoncentrationen överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l). När hemoglobinnivån är  $< 11$  g/dl kan dosen återupptas på samma doseringssteg eller ett doseringssteg lägre enligt läkarens bedömning. En minskning av dosen med ett doseringssteg bör övervägas om det sker en snabb ökning av hemoglobinkoncentrationen ( $> 2$  g/dl under 4 veckor).



Symtom av anemi och dess följdtilstånd kan variera med ålder, kön och andra samtidiga medicinska tillstånd. Utvärdering av läkare av den enskilda patientens kliniska förlopp och tillstånd är därför nödvändigt.

### ***Pediatrik population***

#### **Behandling av symtomatisk anemi hos patienter med kronisk njursvikt på hemodialys**

Symtom av anemi och dess följdtilstånd kan variera med ålder, kön och andra samtidiga medicinska tillstånd. Utvärdering av läkare av den enskilda patientens kliniska förlopp och tillstånd är därför nödvändigt.

Hos pediatrika patienter är det rekommenderade intervallet för hemoglobinkoncentrationen 9,5 g/dl till 11 g/dl (5,9 till 6,8 mmol/l). Retacrit bör administreras för att öka hemoglobinet till högst 11 g/dl (6,8 mmol/l). En ökning i hemoglobin på mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under en fyraveckorsperiod ska undvikas. Om detta inträffar ska lämplig dosjustering göras enligt anvisningarna.

Patienterna bör noggrant kontrolleras för att säkerställa att den lägsta godkända dosen av Retacrit används för adekvat kontroll av anemi och symtom på anemi.

Behandlingen med Retacrit är indelad i två faser – korrigeringsfas och underhållsfas.

Hos pediatrika patienter som står på hemodialys där intravenös administrering finns lätt tillgänglig, är intravenös administrering att föredra.

#### **Korrigeringsfas**

Startdosen är 50 IE/kg intravenöst, 3 gånger i veckan.

Vid behov ökas eller minskas dosen med 25 IE/kg (3 gånger i veckan) tills det önskade hemoglobinkoncentrationsintervallet mellan 9,5 g/dl till 11 g/dl (5,9 till 6,8 mmol/l) har uppnåtts (detta ska göras stegvis med minst fyra veckors intervall).

#### **Underhållsfas**

Lämpliga dosjusteringar ska göras för att bibehålla hemoglobinnivån inom det önskade koncentrationsintervallet på 9,5 g/dl till 11 g/dl (5,9 till 6,8 mmol/l).

Barn under 30 kg behöver generellt sett högre underhållsdoser än barn över 30 kg och vuxna. Följande underhållsdoser observerades i kliniska prövningar efter 6 månaders behandling:

Vikt (kg)	Dos (IE/kg, 3 gånger i veckan)	
	Median	Vanlig underhållsdos
< 10	100	75-150
10-30	75	60-150
> 30	33	30-100

Pediatrika patienter med mycket lågt initialt hemoglobin (<6,8 g/dl eller <4,25 mmol/l) kan behöva högre underhållsdos än patienter vars initiala hemoglobinvärde är högre (>6,8 g/dl eller >4,25 mmol/l).

#### **Anemi hos patienter med kronisk njursvikt som ännu inte påbörjat dialys eller som står på peritonealdialys**



Säkerhet och effekt för Retacrit för patienter med kronisk njursvikt och anemi som ännu inte påbörjat dialys eller som får peritonealdialys har inte fastställts. Tillgänglig information för subkutan användning av epoetin alfa i dessa populationer beskrivs i avsnitt 5.1, men ingen dosrekommendation kan ges.

### **Behandling av pediatrika patienter med kemoterapiinducerad anemi**

Säkerhet och effekt för epoetin alfa till pediatrika patienter som får kemoterapi har inte fastställts (se avsnitt 5.1).

### **Behandling av pediatrika kirurgpatienter i ett autologt predonationsprogram**

Säkerhet och effekt för epoetin alfa till pediatrika patienter har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

### **Behandling av pediatrika patienter som ska genomgå större elektiv ortopedisk kirurgi**

Säkerhet och effekt för epoetin alfa till pediatrika patienter har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

### Administreringsätt

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet.

Innan användning ska Retacrit-sprutan ligga tills den uppnår rumstemperatur. Det tar vanligtvis mellan 15 och 30 minuter.

### **Behandling av symtomatisk anemi hos vuxna patienter med kronisk njursvikt**

Hos patienter med kronisk njursvikt där rutinmässig intravenös administrering finns tillgänglig (hemodialyspatienter) är intravenös administrering av Retacrit att föredra.

Där intravenös administrering inte finns tillgänglig (patienterna som ännu inte står på dialys och peritonealdialyspatienter) kan Retacrit ges som subkutan injektion.

### **Behandling av vuxna patienter med kemoterapiinducerad anemi**

Retacrit bör administreras som en subkutan injektion.

### **Behandling av vuxna patienter i ett autologt predonationsprogram**

Retacrit bör administreras intravenöst.

### **Behandling av vuxna patienter som ska genomgå större elektiv ortopedisk kirurgi**

Retacrit bör administreras som en subkutan injektion.

### **Behandling av vuxna patienter med MDS med låg- eller intermediär-1-risk**

Retacrit bör administreras som en subkutan injektion.

### **Behandling av symtomatisk anemi hos pediatrika patienter med kronisk njursvikt på hemodialys**

Hos pediatrika patienter med kronisk njursvikt där rutinmässig intravenös administrering finns tillgänglig (hemodialyspatienter) är intravenös administrering av Retacrit att föredra.

## **Intravenös administrering**

Administrera under minst en till fem minuter, beroende på totaldos. Hos hemodialyspatienter kan en bolusinjektion ges under dialysen genom lämplig venport i dialysslangen. Alternativt kan injektionen ges i fistelkanylen efter dialys, följt av 10 ml isoton koksaltlösning för att rensa slangen och säkra tillfredställande injektion av läkemedlet i blodbanan (se Dosering, **Vuxna hemodialyspatienter**).

En långsammare administrering är att föredra till patienter som kan reagera med influensaliknande symtom på behandlingen (se avsnitt 4.8).

Administrera inte Retacrit som intravenös infusion eller blandat med andra läkemedelslösningar (se avsnitt 6.6 för ytterligare information).

## **Subkutan administrering**

En maximal volym av 1 ml/injektionsställe bör generellt inte överskridas. Vid större volymer ska mer än ett injektionsställe väljas.

Injektionerna bör ges i extremiteterna eller främre bukväggen.

Vid förhållanden där läkaren bedömer att en patient eller vårdare på ett säkert och effektivt sätt själv kan administrera Retacrit subkutant, ska instruktioner ges i fråga om korrekt dosering och administrering.

Som för alla injektionsläkemedel, kontrollera att det inte finns några partiklar i lösningen eller förändringar i färg.

”Anvisningar för hur du själv injicerar Retacrit” finns i slutet av bipacksedeln.

## **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Patienter som utvecklar erythrocyt aplasi (Pure Red Cell Aplasia (PRCA)) till följd av behandling med något erythropoietin skall inte få Retacrit eller något annat erythropoietin-läkemedel (se avsnitt 4.4).

Okontrollerad hypertension.

Alla kontraindikationer som gäller vid autologa predonationsprogram skall beaktas hos patienter som behandlas med Retacrit.

Användning av Retacrit hos patienter som skall genomgå större elektiv ortopedisk kirurgi och som inte deltar i ett autologt predonationsprogram, är kontraindicerad hos patienter med svår kranskärslsjukdom, perifer arteriell-, caroticus- eller cerebral kärlsjukdom. Detta inkluderar även patienter med nyligen genomgången hjärtinfarkt eller slaganfall.

Kirurgipatienter som, oberoende av orsak, inte kan erhålla lämplig trombosprofylax.

## **4.4 Varningar och försiktighet**

### Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

## Allmän information

Hos patienter som erhåller epoetin zeta bör blodtrycket mätas regelbundet och om nödvändigt behandlas. Epoetin zeta bör ges med försiktighet till patienter med obehandlad, otillräckligt behandlad eller dåligt kontrollerad hypertension. Det kan bli nödvändigt att öka eller påbörja antihypertensiv behandling. Om blodtrycket inte kan kontrolleras ska behandlingen med epoetin zeta avbrytas.

Hypertensiv kris med encefalopati och krampanfall, som kräver omedelbar läkarkontakt och medicinsk intensivvård har förekommit även under behandling med epoetin zeta hos patienter med tidigare normalt eller lågt blodtryck. Särskilt uppmärksamhet bör ägnas åt plötslig huggande, migränliknande huvudvärk, som en möjlig varningssignal (se avsnitt 4.8).

Epoetin zeta bör användas med försiktighet till patienter med epilepsi, krampanfall i anamnesen eller medicinska tillstånd förknippade med en predisponering för krampanfall såsom infektioner i centrala nervsystemet och metastaser i hjärnan.

Epoetin zeta ska användas med försiktighet till patienter med kronisk leversvikt. Säkerheten för epoetin zeta har inte fastställts hos patienter med nedsatt leverfunktion.

En ökad incidens av trombotiska vaskulära händelser (TVEs) har observerats hos patienter som får ESL (se avsnitt 4.8). Dessa inkluderar venös och arteriell trombos och emboli (även några med dödlig utgång), såsom djup ventrombos, lungemboli, retinal trombos och hjärtinfarkt. Dessutom har cerebrovaskulära händelser (såsom cerebral infarkt, hjärnblödning och övergående ischemiska attacker) rapporterats.

Den rapporterade risken för dessa TVEs bör noggrant vägas mot de fördelar som erhålls från behandling med epoetin zeta, särskilt hos patienter med redan existerande riskfaktorer för TVE, inklusive övervikt samt TVE i anamnesen (t.ex. djup ventrombos, lungemboli och cerebral vaskulär händelse).

Hemoglobinnivåerna bör kontrolleras noggrant hos alla patienter på grund av en potentiellt ökad risk för tromboemboliska händelser och dödsfall då patienter behandlas vid hemoglobinnivåer över koncentrationsintervallet för avsedd indikation.

En måttlig dosberoende ökning av trombocyttallet, inom normalvärdesintervall, kan ske under epoetin zeta behandling. Ökningen går tillbaka under fortsatt behandling. Dessutom har trombocytomi över normal nivå rapporterats. Trombocyttallet bör kontrolleras regelbundet under de första 8 veckorna av behandlingen.

Alla andra orsaker till anemi (järn-, folat- eller vitamin B<sub>12</sub>-brist, aluminiumförgiftning, infektion eller inflammation, blodförlust, hemolys och benmärgsfibros oavsett ursprung) skall beaktas och behandlas innan behandling med epoetin zeta påbörjas, och vid beslut om dosökning. I de flesta fall sjunker ferritinvärderna i serum samtidigt med ökningen i hematokrit. För att få optimalt svar på epoetin zeta, skall man se till att tillräckliga järndepåer finns och järntillskott ges vid behov (se avsnitt 4.2):

- För patienter med kronisk njursvikt rekommenderas järntillskott (elementärt oralt järn 200 till 300 mg/dag till vuxna och oralt 100 till 200 mg/dag till pediatrika patienter) om serumferritinnivåerna är under 100 ng/ml.
- För cancerpatienter rekommenderas järntillskott (elementärt oralt järn 200 till 300 mg/dag) om transferrinmättningen är under 20 %.
- För patienter i ett autologt predonationsprogram ges järntillskott (elementärt oralt järn 200 mg/dag) under flera veckor innan start av den autologa donationen, för att uppnå höga järndepåer innan start av behandling med epoetin zeta, och under hela behandlingen med epoetin zeta.

- För patienter som ska genomgå större elektiv ortopedisk kirurgi ges järntillskott (elementärt oralt järn 200 mg/dag) under hela behandlingen med epoetin zeta. Om möjligt bör järntillskott sättas in före start av epoetin zeta-behandlingen för att uppnå tillräckliga järndepåer.

I mycket sällsynta fall har utveckling av eller förvärring av porfyri observerats hos patienter som behandlas med epoetin zeta. Epoetin zeta ska användas med försiktighet hos patienter med porfyri.

Allvarliga hudbiverkningar som Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys, vilka kan vara livshotande eller dödliga, har rapporterats i samband med epoetinbehandling. De allvarligare fallen har observerats vid behandling med långverkande epoetiner.

I samband med att behandlingen ordineras ska patienterna informeras om tecken och symtom, samt övervakas noggrant med avseende på hudreaktioner. Om tecken och symtom som tyder på dessa reaktioner uppstår ska Retacrit omedelbart sättas ut och en alternativ behandling övervägas.

Om patienten utvecklat en allvarlig hudreaktion, såsom Stevens-Johnsons syndrom eller toxisk epidermal nekrolys, på grund av Retacrit får behandling med Retacrit aldrig återupptas hos denna patient.

Patienterna ska endast byta från ett ESL till ett annat under lämplig tillsyn.

### Erythrocytaplasi (PRCA)

Antikroppsmedierad erythrocytaplasi (PRCA) har rapporterats efter månader till år av administrering av epoetiner. Fall har också rapporterats vid samtidig behandling av ESL hos patienter med hepatit C behandlade med interferon och ribavirin. Epoetin zeta är inte godkänt för behandling av anemi förknippad med hepatit C.

Hos patienter som oväntat utvecklar en bristande behandlingseffekt definierad som minskat hemoglobinvärde (1 till 2 g/dl och månad) med ökande behov av transfusioner, skall retikulocytantalet bestämmas och typiska orsaker till utebliven respons undersökas (t.ex. järn-, folat- och vitamin B<sub>12</sub>-brist, aluminiumförgiftning, infektion eller inflammation, blodförlust, hemolys och oavsett ursprung).

Vid en paradoxal minskning av hemoglobinnivåerna och utvecklande av allvarlig anemi förenad med lågt antal retikulocyter bör behandling med epoetin zeta genast upphöra och test av antikroppar mot erythropoietin utföras. En benmärgsundersökning skall också övervägas för diagnostik av PRCA.

Ingen annan ESL-behandling skall påbörjas på grund av risken för korsreaktion.

### Behandling av symtomatisk anemi hos vuxna och pediatrika patienter med kronisk njursvikt

Patienter med kronisk njursvikt behandlade med epoetin zeta bör få hemoglobinnivåerna uppmätta regelbundet tills en stabil nivå har uppnåtts och därefter periodvis.

Hos patienter med kronisk njursvikt bör ökningshastigheten för hemoglobin vara cirka 1 g/dl (0,62 mmol/l) per månad och bör inte överstiga 2 g/dl (1,25 mmol/l) per månad för att minimera risken för ökning i hypertoni.

Hos patienter med kronisk njursvikt bör underhållskoncentrationen av hemoglobin inte överstiga den övre gränsen av hemoglobinkoncentrationsintervallet som rekommenderas i avsnitt 4.2. I kliniska prövningar observerades en ökad risk för dödsfall och allvarliga kardiovaskulära händelser när ESL administrerades för att uppnå en hemoglobinkoncentrationsnivå högre än 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrollerade kliniska prövningar har inte visat signifikanta fördelar som kan hänföras till administrering av epoetiner när hemoglobinkoncentrationen ökas bortom den nivå som är nödvändig för att kontrollera anemisyntom och för att undvika blodtransfusion.

Försiktighet ska iakttas vid upptrappning av Retacrit-doser hos patienter med kronisk njursvikt, eftersom höga kumulativa epoetindoser kan vara förknippade med en ökad risk för mortalitet, allvarliga kardiovaskulära och cerebrovaskulära händelser. Hos patienter med ett dåligt hemoglobinsvar på epoetiner ska alternativa förklaringar till det dåliga svaret övervägas (se avsnitt 4.2 och 5.1).

Patienter med kronisk njursvikt behandlade med epoetin zeta subkutant ska kontrolleras regelbundet med avseende på utebliven effekt, vilket definieras som frånvaro eller minskat svar på epoetin zeta behandlingen hos patienter som tidigare svarat på sådan behandling. Detta karakteriseras av fortsatt nedgång i hemoglobin trots en ökning av epoetin zeta dosen (se avsnitt 4.8).

Vissa patienter med utökat doseringsintervall av epoetin zeta (mer sällan än en gång per vecka) kan inte upprätthålla tillräckliga hemoglobinnivåer (se avsnitt 5.1) och kan behöva en ökning av epoetin zeta dosen. Hemoglobinnivåerna ska mätas regelbundet.

Shunttrombos har förekommit hos hemodialyspatienter, särskilt hos dem med tendens till hypotoni eller vilka arteriovenösa fistlar är behäftade med komplikationer (t.ex. stenoser, aneurysmer etc.). Tidig granskning av shunten och trombosprofylax genom administrering av t.ex. acetylsalicylsyra rekommenderas till dessa patienter.

Hyperkalemi har observerats i enstaka fall även om orsakssamband inte har etablerats. Serumelektrolyter bör kontrolleras hos patienter med kronisk njursvikt. Om en förhöjd eller stigande serumkaliumnivå detekteras, bör förutom lämplig behandling av hyperkalemin, uppehåll i administreringen av epoetin zeta övervägas till dess att serumkaliumnivån har korrigerats.

En ökning av heparindosen under hemodialys krävs ofta under epoetin zeta terapi på grund av ökad hematokrit. Ocklusion av hemodialyssystemet är möjligt om hepariniseringen inte är optimal.

Baserat på nuvarande tillgänglig information accelereras inte progressionen av nedsatt njurfunktion av korrigering av anemi med epoetin zeta till vuxna patienter med njursvikt som ännu inte fått dialys.

#### Behandling av patienter med kemoterapi-inducerad anemi

Cancerpatienter som behandlas med epoetin zeta bör få hemoglobinnivåer uppmätta regelbundet tills en stabil nivå har uppnåtts och därefter periodvis.

Epoetiner är tillväxtfaktorer som främst stimulerar produktionen av röda blodkroppar. Erytropoietinreceptorer kan uttryckas på ytan av olika tumörceller. Liksom för alla tillväxtfaktorer finns misstanke om att epoetiner kan stimulera tillväxt av tumörer.

Betydelsen av ESL för tumörprogression eller minskad progressionsfri överlevnad kan inte uteslutas. I kontrollerade kliniska studier har användning av epoetin zeta och andra ESL varit förknippad med minskad lokoregional tumörkontroll eller minskad total överlevnad:

- minskad lokoregional kontroll hos patienter med avancerad huvud-och-halscancer som får strålbehandling vid administrering för att uppnå en hemoglobinkoncentrationsnivå som är högre än 14 g/dl (8,7 mmol/l).
- förkortad total överlevnad och ökat antal dödsfall på grund av sjukdomsprogression vid 4 månader hos patienter med metastatisk bröstcancer, vilka får kemoterapi, vid administrering för att uppnå en hemoglobinkoncentrationsspann på 12 till 14 g/dl (7,5 till 8,7 mmol/l).
- ökad risk för dödsfall vid administrering för att uppnå en hemoglobinkoncentrationsnivå på 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med aktiv malign sjukdom, vilka varken får kemoterapi eller strålbehandling. ESL är inte indicerade för användning till denna patientpopulation.

- en observerad ökning på 9 % av risken för progressiv sjukdom eller dödsfall i gruppen som fick epoetin zeta plus standardvård (SOC) i en primär analys och 15 % ökad risk som statistiskt inte kan uteslutas hos patienter med metastaserande bröstcancer som fick kemoterapi, vid administrering för att uppnå en hemoglobinkoncentration på 10 till 12 g/dl (6,2 till 7,5 mmol/l).

Med anledning av det som nämnts ovan kan blodtransfusion i vissa kliniska situationer vara att föredra vid behandling av anemi hos cancerpatienter. Beslutet att behandla med rekombinant humant erythropoietin skall i samråd med patienten baseras på en utvärdering av nyttan respektive risken och man bör ta hänsyn till de enskilda kliniska omständigheterna. Faktorer som skall övervägas i utvärderingen bör inkludera tumörens typ och svårighetsgrad, graden av anemi, förväntad livslängd, behandlingsmiljö samt vad patienten föredrar (se avsnitt 5.1).

Hos cancerpatienter, som får kemoterapi, skall hänsyn tas till fördröjningen på 2 till 3 veckor mellan ESL administrering och förekomst av erythropoietin-inducerade röda blodkroppar, när man beslutar om behandling med epoetin zeta är lämplig (patienter som riskerar transfusioner).

#### Kirurgipatienter i ett autologt predonationsprogram

Alla särskilda varningar och försiktighetsmått som gäller vid autologt predonationsprogram, skall beaktas, i synnerhet rutiner för volymersättning.

#### Patienter som ska genomgå större elektiv ortopedisk kirurgi

God blodhanteringspraxis bör alltid användas i samband med kirurgi.

Patienter som skall genomgå större elektiv ortopedisk kirurgi skall ges lämplig trombosprofylax, eftersom trombosor och andra vaskulära komplikationer kan inträffa hos opererade patienter. Detta gäller speciellt dem med underliggande hjärt-kärlsjukdom eller hereditet för bildning av djup ventrombos. En ökad risk för postoperativa trombovaskulära komplikationer kan inte uteslutas vid epoetin zeta-behandling av patienter med ett initialt Hb på >13 g/dl (> 8,1 mmol/l). Epoetin zeta ska därför inte användas hos patienter med ett initialt hemoglobinvärde på > 13 g/dl (> 8,1 mmol/l).

#### Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller fenylalanin som kan vara skadligt för personer med fenylketonuri.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Inget tyder på att epoetin zeta behandling ändrar metabolismen av andra läkemedel.

Läkemedel som minskar erytropoesen kan minska responsen på epoetin zeta.

Eftersom ciklosporin binds till erythrocyter, finns en potential för läkemedelsinteraktion. Om epoetin zeta ges samtidigt med ciklosporin, ska blodkoncentrationen av ciklosporin kontrolleras och dosen av ciklosporin bör justeras när hematokritvärdet stiger.

Det finns inga data som tyder på interaktion mellan epoetin zeta och G-CSF eller GM-CSF med hänsyn till hematologisk differentiering eller proliferation av tumörbiopsier *in vitro*.

Hos kvinnliga vuxna patienter med metastaserand bröstcancer hade subkutan samtidig administrering med epoetin alfa 40 000 IE/ml med trastuzumab 6 mg/kg ingen effekt på farmakokinetiken hos trastuzumab.

## 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

### Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användning av epoetin zeta till gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Som en konsekvens, ska epoetin zeta bara användas under graviditet om den potentiella nyttan överväger den potentiella risken för fostret. Användning av epoetin zeta rekommenderas inte till gravida patienter som ska opereras och som deltar i ett autologt predonationsprogram.

### Amning

Det är inte känt om exogent epoetin zeta utsöndras i human bröstmjolk. Epoetin zeta skall användas med försiktighet till ammande kvinnor. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Retacrit efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Användning av epoetin zeta rekommenderas inte för ammande patienter som ska opereras och deltar i ett autologt predonationsprogram.

### Fertilitet

Det finns inga studier som har utvärderat den potentiella effekten hos epoetin zeta på manlig eller kvinnlig fertilitet.

## 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts på läkemedlets effekter på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner har utförts.

Retacrit har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

## 4.8 Biverkningar

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Den vanligaste biverkningen under behandling med epoetin alfa är dosberoende höjning av blodtrycket eller förvärrad befintlig hypertoni. Blodtrycket ska monitoreras, särskilt i början av behandlingen (se avsnitt 4.4).

De mest frekvent förekommande biverkningarna som observerats i kliniska prövningar med epoetin alfa är diarré, illamående, kräkningar, pyrexia och huvudvärk. Influenzaliknande sjukdom kan förekomma, särskilt i början av behandlingen.

Trånga luftvägar vilket inkluderar fall med trånga övre luftvägar, nästäppa och nasofaryngit har rapporterats i studier med utökade doseringsintervall hos vuxna patienter med njursvikt som ännu inte genomgår dialys.

En ökad incidens av trombotiska vaskulära händelser (TVE) har observerats hos patienter som behandlas med ESL (se avsnitt 4.4).

### Biverkningstabell

Av sammanlagt 3417 patienter i 25 randomiserade, dubbelblinda, placebo- eller jämförande med standardterapi-studier, utvärderades den övergripande säkerhetsprofilen för epoetin alfa hos 2094 anemiska patienter. Dessa patienter inkluderade 228 epoetin alfa-behandlade CRF-patienter i 4 kronisk njursviktsstudier (2 studier i predialys [N=131 exponerade CRF-patienter] och 2 i dialys [N=97 exponerade CRF-patienter]; 1404 exponerade cancerpatienter i 16 studier av anemi orsakad av

kemoterapi; 147 exponerade patienter i 2 studier av autolog blodgivning; 213 exponerade patienter i en studie i samband med kirurgi och 102 exponerade patienter i 2 MDS-studier. Biverkningar rapporterades hos  $\geq 1\%$  av patienterna behandlade med epoetin alfa i dessa studier visas i tabellen nedan.

Frekvenser: Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\,000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

MedDRA-klassificering av organsystem (SOC)	Biverkning (Preferred term nivå)	Frekvens
Blodet och lymfsystemet	Aplasi av röda blodkroppar <sup>3</sup> , trombocytemi	Sällsynta
Metabolism och nutrition	Hyperkalemi <sup>1</sup>	Mindre vanliga
Immunsystemet	Överkänslighet <sup>3</sup>	Mindre vanliga
	Anafylaktisk reaktion <sup>3</sup>	Sällsynta
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Vanliga
	Krampanfall	Mindre vanliga
Blodkärl	Hypertoni, venösa och arteriella trombos <sup>2</sup>	Vanliga
	Hypertensiv kris <sup>3</sup>	Ingen känd frekvens
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Hosta	Vanliga
	Luftvägsstörningar	Mindre vanliga
Magtarmkanalen	Diarré, illamående, kräkningar	Mycket vanliga
Hud och subkutan vävnad	Utslag	Vanliga
	Urtikaria <sup>3</sup>	Mindre vanliga
	Angioneurotiskt ödem <sup>3</sup>	Ingen känd frekvens
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Artralgi, bensmärta, myalgi, smärta i extremiteter	Vanliga
Medfödda och/eller genetiska störningar	Akut porfyri <sup>3</sup>	Sällsynta
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Pyrexia	Mycket vanliga
	Frossa, influensaliknande sjukdom, reaktion på injektionsstället, perifert ödem	Vanliga
	Läkemedlet ineffektivt <sup>3</sup>	Ingen känd frekvens
Undersökningar	Positivt för anti-erythropoetin antikroppar	Sällsynta

<sup>1</sup> Vanlig vid dialys

<sup>2</sup> Inkluderar arteriella och venösa, fatala och icke fatala fall, såsom djup ventrombos, lungemboli, retinal trombos, arteriell trombos (inklusive hjärtinfarkt), cerebrovasculära händelser (inklusive hjärninfarkt och hjärnblödning), övergående ischemiska anfall samt shunttrombos (inklusive dialysutrustning) och trombos i arteriovenösa shuntaneurysmer

<sup>3</sup> Se nedan samt i avsnitt 4.4

### Beskrivning av utvalda biverkningar

Överkänslighetsreaktioner, inklusive fall av utslag (inklusive urtikaria), anafylaktiska reaktioner och angioneurotiskt ödem har rapporterats (se avsnitt 4.4).

Allvarliga hudbiverkningar som Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys, vilka kan vara livshotande eller dödliga, har rapporterats i samband med epoetinbehandling (se avsnitt 4.4).

Hypertensiv kris med encefalopati och krampanfall, som kräver omedelbar läkarvård och intensivvård, har förekommit under behandling med epoetin zeta även hos patienter som tidigare haft normalt eller



lågt blodtryck. Särskild uppmärksamhet ska ägnas plötslig huggande, migränliknande huvudvärk som en möjlig varningssignal (se avsnitt 4.4).

Mycket sällsynta rapporter om antikroppsmedierad erythroplasi har förekommit hos < 1/10 000 fall per patientår efter månader till år av behandling med epoetiner (se avsnitt 4.4). Fler fall har rapporterats med subkutan administreringsväg, jämfört med intravenös administreringsväg.

#### Vuxna patienter med MDS med låg- eller intermediär-1-risk

I den randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade multicenterstudien upplevde 4 (4,7 %) patienter trombotiska vaskulära händelser (TVEs) (plötslig död, ischemisk stroke, emboli och flebit). Alla TVEs förekom i epoetin alfa-gruppen och under studiens första 24 veckor. Tre bekräftades som TVE och i det återstående fallet (plötslig död) bekräftades inte den tromboemboliska händelsen. Två patienter hade signifikanta riskfaktorer (förmaksflimmer, hjärtsvikt och tromboflebit).

#### Pediatrik population med kronisk njursvikt på hemodialys

Exponeringen av pediatrika patienter med kronisk njursvikt har varit begränsad i kliniska prövningar och efter marknadsföringen. Inga specifika pediatrika biverkningar nämns i tabellen ovan, och inget som inte varit i enlighet med bakomliggande sjukdom har rapporterats i denna population.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

Den terapeutiska marginalen för erythropoietin är mycket vid. Överdoser av erythropoietin kan framkalla effekter som är förstärkningar av de farmakologiska effekterna av hormonet. Flebotomi kan utföras om överdrivet höga hemoglobinvärden uppträder. Ytterligare stödande vård bör ges, om nödvändigt.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga medel vid anemier, erythropoietin

ATC-kod: B03XA01

Retacrit tillhör gruppen ”biosimilars”. Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

#### Verkningsmekanism

Erythropoietin (EPO) är ett glykoproteinormon primärt bildat i njurarna som svar på syrebrist och är nyckelregleraren för produktionen av röda blodkroppar. EPO är involverat i alla faser av erytroid utveckling och det har sin huvudsakliga effekt på erytroida stamcellerna. Efter att EPO binder till dess receptor på cellytan aktiveras signaltransduktion som interfererar med apoptos och stimulerar av erytroid cellproliferation. Rekombinant humant EPO (epoetin zeta), uttryckt i äggstocksceller i

kinesiska hamstrar, har aminosyrasekvens 165 identisk med human urin EPO och de är omöjliga att särskilja i funktionella analysmodeller. Erythropoietins molekylvikt är 32 000 till 40 000 dalton.

Erythropoietin är en tillväxtfaktor som primärt stimulerar produktionen av röda blodkroppar. Erythropoietinreceptorer kan uttryckas på ytan till olika sorters tumörceller.

### Farmakodynamisk effekt

#### Friska individer

Efter singeldoser (20 000 till 160 000 IE subkutant) av epoetin alfa, sågs en dosberoende svar av de undersökta farmakodynamiska markörerna inklusive retikulocyter, röda blodkroppar och hemoglobin. En tydlig koncentration-tid-profil med top och återgång till basline sågs för förändringar i procentandelen retikulocyter. En mindre tydlig profil sågs för röda blodkroppar och hemoglobin. Generellt ökade alla farmakodynamiska markörer linjärt med dos och nådde maximalt svar vid de högsta dosnivåerna.

Ytterligare farmakodynamiska studier undersökte 40 000 IE en gång i veckan med 150 IE/kg 3 gånger per vecka. Trots skillnader i koncentration-tid-profilerna var de farmakodynamiska svaret (uppmätt som förändring av procentandelen retikulocyter, hemoglobin samt totalt antal röda blodkroppar) liknande mellan dessa doseringar. Ytterligare studier jämförde behandling med epoetin alfa 40 000 IE en gång i veckan med dosering från 80 000 till 120 000 IE subkutant varannan vecka. Baserat på resultatet av dessa farmakodynamiskstudier hos friska frivilliga verkar behandling med 40 000 IE en gång per veckan vara effektivare i produktionen av röda blodkroppar än behandling varannan vecka trots att liknande retikulocytproduktion sågs vid behandling en gång i veckan och varannan vecka.

#### Kronisk njursvikt

Epoetin alfa har visats stimulera erythropoes hos anemiska patienter med kronisk njursvikt, inklusive dialys och hos patienter innan dialysbehandling. Det första beviset på epoetin alfasvar är en ökning av retikulocytantalet inom 10 dagar, följt av en ökning av antalet röda blodkroppar, hemoglobin och hematokrit, vanligen inom 2 till 6 veckor. Hemoglobinsvaret varierar mellan patienter och kan påverkas av järndepåer och n'rvaro av samtidiga medicinska åkommer.

#### Kemoterapiinducerad anemi

Epoetin alfa administrerat 3 gånger per veckan eller en gång per veckan har visats öka hemoglobin och minska behovet av blodtransfusioner efter den första behandlingsmånaden hos anemiska cancerpatienter som får kemoterapi.

I en studie jämfördes dosering 150 IE/kg 3 gånger per vecka med 40 000 IE en gång per vecka hos friska individer och hos anemiska cancerpatienter, och tidsprofilen för förändring av procentandelen av retikulocyter, hemoglobin och totalt antal röda blodkroppar var liknande för de två behandlingsregimerna hos både friska individer och anemiska cancerpatienter. AUC för respektive farmakodynamisk parameter var liknande för 150 IE/kg 3 gånger per vecka och 40 000 IE en gång per vecka hos både friska individer och anemiska cancerpatienter.

#### Vuxna preoperativa patienter i ett autologt predonationsprogram

Epoetin alfa har visats stimulera produktionen av röda blodkroppar förbättra autolog bloddonation och för att begränsa sänkningen av hemoglobin hos vuxna patienter som ska genomgå större elektiv kirurgi och som inte förväntas deponera sitt totala perioperativa blodbehov. Störst effekt observerades hos patienter med lågt hemoglobinvärde ( $\leq 13$  g/dl; 8,1 mmol/l).

#### Behandling av vuxna patienter som ska genomgå större elektiv ortopedisk kirurgi

Hos patienter som ska genomgå större elektiv ortopedisk kirurgi med ett hemoglobin innan behandling  $>10$  till  $\leq 13$  g/dl, har epoetin alfa visats minska risken för att få allogena transfusioner och påskynda erytroid återhämtning (ökade hemoglobinnivåer och hematokritnivåer retikulocytantal).

### Klinisk effekt och säkerhet

#### *Kronisk njursvikt*

Epoetin alfa har studerats i kliniska prövningar på vuxna patienter med kronisk njursvikt, inklusive hemodialys och pre-dialyspatienter, för att behandla anemi och bibehålla hematokritvärdet inom ett målvärde för koncentrationen på 30 till 36 %.

Vid startdoser i kliniska prövningar på 50 till 150 IE/kg tre gånger per vecka svarade cirka 95% av alla patienter med en kliniskt signifikant ökning av hematokritvärdet. Efter omkring två månaders terapi var praktiskt taget alla patienter transfusionsoberoende. När målet för hematokritvärdet var uppnått justerades underhållsdosen individuellt för varje patient.

I de tre största kliniska prövningar utförda på vuxna patienter med dialysbehandling var median för underhållsdos nödvändig för att bibehålla hematokritvärdet mellan 30 till 36 % cirka 75 IE/kg givet 3 gånger i veckan.

I en dubbelblind, placebo-kontrollerad, multicenterstudie i livskvalitet hos patienter med kronisk njursvikt med hemodialysbehandling, visade en kliniskt och statistiskt signifikant förbättring hos patienter behandlade med epoetin alfa jämfört med placebogrupperna när trötthet, fysiska symtom, relationer och depression (Kidney Disease Questionnaire) mättes efter sex månaders behandling. Patienter i gruppen behandlade med epoetin alfa inkluderades också i en öppen förlängning av studien och visade att deras livskvalitet bibehölls under ytterligare 12 månader.

#### Vuxna patienter med njursvikt som ännu inte genomgår dialys

I kliniska prövningar utförda på patienter med kronisk njursvikt, ännu inte på dialys och behandlade med epoetin alfa, var medeldurationen för behandling nära fem månader. Dessa patienter svarade på epoetin alfa behandling på ett liknande sätt som det som setts hos dialyspatienter. Njursviktpatienter som inte var på dialys visade en dosberoende och varaktig ökning av hematokritvärdet när epoetin alfa administrerades antingen intravenöst eller subkutant. Hematokritökningen var likartad oavsett administreringsväg. Dessutom visade epoetin alfa-doser från 75 till 150 IE/kg per vecka bibehålla hematokritvärdet med 36-38% upp till sex månader.

I 2 studier med ett utökat doseringsintervall av epoetin alfa (tre gånger per vecka, en gång per vecka, en gång varannan vecka och en gång var 4:e vecka) bibehöll inte vissa patienter med längre doseringsintervall adekvata hemoglobinnivåer och uppnådde hemoglobinkriterier för avbrytande enligt protokollet (0 % i gruppen en gång i vecka, 3,7 % i gruppen för varannan vecka och 3,3 % i gruppen en gång var 4:e vecka).

I en randomiserad, prospektiv studie (CHOIR) utvärderade 1432 patienter med anemisk och kronisk njursvikt som inte fick dialys. Patienterna blev tilldelade epoetin alfa-behandling med målet att bibehålla hemoglobinnivån på 13,5 g/dl (högre än den rekommenderade hemoglobinkoncentrationen) eller 11,3 g/dl. Hos 125 (18 %) av de 715 patienterna i gruppen med högre hemoglobin inträffade en större kardiovaskulär händelse (dödsfall, hjärtinfarkt, stroke eller sjukhusinläggning pga hjärtsvikt) jämfört med hos 97 (14 %) av de 717 patienterna i gruppen med lägre hemoglobin (hazard ratio [HR] 1,3; 95 % KI: 1,0; 1,7. P=0,03).

Poolade posthoc-analyser av kliniska studier av ESL-preparat har utförts på patienter med kronisk njursvikt (i dialys, inte i dialys, med diabetes och utan diabetes). En tendens mot högreriskestimat för dödsfall oavsett orsak, kardiovaskulära och cerebrovaskulära händelser som var förknippade med högre kumulativa ESL-doser, oberoende av diabetes- eller dialysstatus observerades (se avsnitt 4.2 och 4.4).

### Behandling av patienter med kemoterapiinducerad anemi

Epoetin alfa har studerats i kliniska prövningar hos vuxna anemiska cancerpatienter med lymfoida och solida tumörer, och patienter behandlade med varierande kemoterapiregimer, inklusive platinum- och icke-platinumbehandlingar. I dessa studier visade epoetin alfa administrerat 3 gånger per veckan och en gång per veckan öka hemoglobin och minska transfusionsbehovet efter den första månaden hos anemiska cancerpatienter. I vissa studier följdes dubbelblinda fasen av en öppen fas under vilken patienterna fick epoetin alfa, och en bibehållen effekt sågs.

Tillgängliga bevis tyder på att patienter med hematologiska maligniteter och solida tumörer svarar liknande på epoetin alfa behandling, och att patienter med eller utan tumörinfiltration i benmärgen svarar på likartat sätt på epoetin alfa behandling. Jämförbar intensitet i kemoterapi mellan epoetin alfa- och placebo-grupperna i kemoterapistudierna påvisades genom liknande "arean under neutrofil-tid-kurvan" hos patienter behandlade med epoetin alfa och placebo-behandlade patienter, liksom genom en liknande andel patienter i grupper behandlade med epoetin alfa och placebo-behandlade grupper vars absoluta neutrofilantal föll under 1000 och 500 celler/ $\mu$ l.

I en prospektiv, randomiserad, dubbelblind, placebo-kontrollerad studie gjord på 375 anemiska patienter med varierande icke-myeloida maligniteter och som inte fick platinumbaserad kemoterapi, sågs en signifikant reduktion av anemi-relaterade följsjukdomar (t.ex. trötthet, kraftlöshet och minskad aktivitet). Mätningarna gjordes med följande instrument och skalor: den generella skalan a Functional Assessment of Cancer Therapy-Anaemia (FACT-An), trötthetsskalan av FACT-An och Cancer Linear Analogue Scale (CLAS). Två andra mindre, randomiserade placebo-kontrollerade studier visade inte någon signifikant förbättring av livskvalitetsparametrarna på EORTC-QLQ-C30 skalan respektive CLAS.

Överlevnad och tumörprogression har undersökts i fem stora kontrollerade studier omfattande totalt 2 833 patienter, varav fyra var dubbelblinda, placebokontrollerade studier och en var en öppen studie. Studierna rekryterade antingen patienter som behandlades med kemoterapi (två studier) eller använde patientpopulationer till vilka ESL inte är indicerade: anemi hos patienter med cancer som inte får kemoterapi samt patienter med huvud- och halscancer som får strålbehandling. I två studier var den önskade hemoglobinnivån  $>13$  g/dl (8,1 mmol/l); i de återstående tre studierna var den 12 till 14 g/dl (7,5 till 8,7 mmol/l). I den öppna studien var det ingen skillnad i total överlevnad mellan de patienter som behandlades med rekombinant humant erytropoietin och kontroller. I de fyra placebo-kontrollerade studierna varierade riskkvoterna för total överlevnad mellan 1,25 och 2,47 till fördel för kontrollerna. Dessa studier har visat en konsekvent, oförklarlig statistiskt signifikant högre mortalitet hos patienter som har anemi samband med olika vanliga cancerformer, vilka fick rekombinant humant erytropoietin jämfört med kontroller. Utfallet för total överlevnad i prövningarna kunde inte förklaras tillfredsställande med skillnaderna i incidens av trombos och relaterade komplikationer mellan dem som fick humant erytropoietin och dem i kontrollgruppen.

Det har också utförts en analys av patientdata från mer än 13 900 cancerpatienter (kemoterapi, strålbehandling, kemoterapi+strålbehandling eller ingen behandling) som deltog i 53 kontrollerade kliniska studier involverade flera epoetiner. Metaanalys av data på total överlevnad gav en uppskattad riskkvot på 1,06 till fördel för kontroller (95 % KI: 1,00, 1,12; 53 prövningar och 13 933 patienter) och för de cancerpatienter som fick kemoterapi var riskkvoten för total överlevnad 1,04 (95 % KI: 0,97, 1,11; 38 prövningar och 10 441 patienter). Metaanalyser indikerade även konsekvent en signifikant ökad relativ risk för tromboemboliska händelser hos cancerpatienter som fick rekombinant humant erytropoietin (se avsnitt 4.4).

En randomiserad, öppen multicenterstudie utfördes på 2 098 anemiska kvinnor med metastaserand bröstcancer vilka fick första- eller andrahandsval av kemoterapi. Detta var en non-inferiority-studie utformad för att utesluta en 15% ökad risk för tumörprogression eller dödsfall av epoetin alfa plus standardvård (SOC) jämfört med enbart standardvård. Vid tidpunkten för cutoff för kliniska data var median progressionsfri överlevnad (PFS) enligt prövarens bedömning av sjukdomsprogressionen 7,4 månader i respektive grupp (HR 1,09, 95 % KI: 0,99; 1,20), vilket indikerar att studiens mål inte

nåddes. Signifikant färre patienter fick transfusion av röda blodkroppar i gruppen som fick epoetin alfa plus standardvård (5,8 % jämfört med 11,4 %); emellertid hade signifikant fler patienter trombotiska vaskulära händelser i gruppen som fick epoetin alfa plus standardvård (2,8 % jämfört med 1,4 %). I den slutgiltiga analysen rapporterades 1 653 dödsfall. Median total överlevnad i gruppen som fick epoetin alfa plus standardvård var 17,8 månader jämfört med 18,0 månader i gruppen som enbart fick standardvård (HR 1,07, 95 % KI: 0,97, 1,18). Mediantiden till progression (TTP) baserad på prövarens bestämning av progressiv sjukdom (PD) var 7,5 månader i gruppen som fick epoetin alfa plus standardvård och 7,5 månader i gruppen som fick standardvård (HR 1,099, 95 % KI: 0,998, 1,210). Median-TTP baserad på den oberoende granskningskommitténs (IRC) bestämning av PD var 8,0 månader i gruppen som fick epoetin alfa plus standardvård och 8,3 månader i gruppen som fick standardvård (HR 1,033, 95 % KI: 0,924, 1,156).

#### Autologt predonationsprogram

Effekten av epoetin alfa för att underlätta autolog bloddonation för patienter med låg hematokrit ( $\leq 39$  % och ingen underliggande järnbristanemi) planerade att genomgå större ortopedisk kirurgi utvärderades i en dubbelblind, placebo-kontrollerad studie med 204 patienter, och en enkelblind placebo-kontrollerad studie med 55 patienter.

I den dubbelblinda studien behandlades patienterna med epoetin alfa 600 IE/kg eller placebo intravenöst en gång dagligen var 3:e till var 4:e dag i tre veckor (totalt 6 doser). I genomsnitt kunde patienter behandlade med epoetin alfa deponera signifikant fler enheter blod (4,5 enheter) än placebobehandlade patienterna (3,0 enheter).

I den enkelblinda studien behandlades patienterna med epoetin alfa 300 IE/kg eller 600 IE/kg eller placebo intravenöst en gång dagligen var 3:e till var 4:e dag i tre veckor (totalt 6 doser). Patienter behandlade med epoetin alfa kunde också deponera signifikant fler enheter blod (epoetin alfa 300 IE/kg = 4,4 enheter; epoetin alfa 600 IE/kg = 4,7 enheter) än placebobehandlade patienterna (2,9 enheter).

Epoetin alfa behandling minskade risken för exponering av allogent blod med 50 % jämfört med patienter som inte fått epoetin alfa.

#### Större elektiv ortopedisk kirurgi

Effekten av epoetin alfa (300 IE/kg eller 100 IE/kg) på exponering av allogent blodtransfusion utvärderades i en placebo-kontrollerad, dubbelblind klinisk prövning i patienter utan järnbrist planerade att genomgå en större elektiv ortopedisk höftleds- eller knäkirurgi. Epoetin alfa administrerades subkutant i 10 dagar före operationen, på operationsdagen samt i fyra dagar efter operationen. Patienterna stratifierades i enlighet med deras hemoglobin vid baseline ( $\leq 10$  g/dl,  $>10$  till  $\leq 13$  g/dl och  $>13$  g/dl).

Epoetin alfa 300 IE/kg minskade signifikant risken för allogent transfusion hos patienter vars hemoglobin  $>10$  till  $\leq 13$  g/dl före behandling. Sexton procent av patienterna behandlade med epoetin alfa 300 IE/kg, 23 % behandlade med epoetin alfa 100 IE/kg och 45 % behandlade med placebo behövde transfusion.

I en öppen parallellgruppsstudie av vuxna patienter utan järnbrist vars hemoglobinvärden före behandlingen var  $\geq 10$  till  $\leq 13$  g/dl och för vilka en större höft- eller knäledsoperation planerades, jämfördes epoetin alfa 300 IE/kg subkutant i 10 dagar före operationen, på operationsdagen och i fyra dagar efter operationen med epoetin alfa 600 IE/kg subkutant en gång i veckan i 3 veckor före operationen och på operationsdagen.

Från förbehandling till preoperativt var ökningen i hemoglobin i gruppen med 600 IE/kg i veckan (1,44 g/dl) i medeltal två gånger den som observerades i gruppen med 300 IE/kg (0,73 g/dl) per dag. De genomsnittliga hemoglobinvärdena var liknande för de två behandlingsgrupperna under hela den postoperativa perioden.

De erythropoetiska svaret som observerades i båda behandlingsgrupperna resulterade i liknande antal transfusioner (16 % i gruppen med 600 IE/kg/vecka och 20 % i gruppen med 300 IE/kg/dag).

### Behandling av vuxna patienter med MDS med låg- eller intermediär-1-risk

I en randomiserad, dubbelblind, placebo-kontrollerad multicenterstudie utvärderades epoetin alfas effekt och säkerhet hos vuxna anemiska patienter med MDS med låg- eller intermediär-1-risk.

Patienterna stratifierades efter serumerythropoetinnivå (sEPO) och tidigare transfusionsstatus vid screening. De viktigaste parametrarna vid baseline för stratum med <200 mE/ml visas i nedanstående tabell.

<b>Parametrar vid baseline för patienter med sEPO &lt;200 mE/ml vid screening</b>		
	Randomiserade	
	Epoetin alfa	Placebo
Totalt (N) <sup>b</sup>	85 <sup>a</sup>	45
Screening sEPO <200 mE/ml (N)	71	39
Hemoglobin (g/l)		
N	71	39
Medelvärde	92,1 (8,57)	92,1 (8,51)
Median	94,0	96,0
Intervall	(71, 109)	(69, 105)
95 % KI för medelvärde	(90,1; 94,1)	(89,3; 94,9)
Tidigare transfusioner		
N	71	39
Ja	31 (43,7 %)	17 (43,6 %)
≤2 RBK-enheter	16 (51,6 %)	9 (52,9 %)
>2 och ≤4 RBK-enheter	14 (45,2 %)	8 (47,1 %)
>4 RBK-enheter	1 (3,2 %)	0
Nej	40 (56,3 %)	22 (56,4 %)
<sup>a</sup> en deltagare hade inga sEPO-data		
<sup>b</sup> i stratumet med ≥200 mE/ml var det 13 patienter i epoetin alfa-gruppen och 6 patienter i placebogruppen		

Erytroidsvar definierades i enlighet med IWG (International Working Group) kriterier från 2006 som en hemoglobinökning med ≥1,5 g/dl från baseline eller en minskning av RBK-enheter som transfunderats med ett absolut antal om minst 4 enheter var 8:e vecka jämfört med de 8 veckorna före baseline, och en svarsduration på minst 8 veckor.

Erytroidsvar under studiens första 24 veckor uppvisades av 27/85 (31,8 %) patienterna i epoetin alfa-gruppen jämfört med 2/45 (4,4 %) av patienterna i placebogruppen (p<0,001). Alla patienter som svarade på behandlingen fanns i stratumet med sEPO <200 mE/ml under screening. I detta stratum uppvisade 20/40 (50 %) patienter utan tidigare transfusioner erytroidsvar under de första 24 veckorna, jämfört med 7/31 (22,6 %) patienter som genomgått transfusioner (två patienter som genomgått transfusion nådde det primära effektmåttet baserat på minskningen av RBK-enheter som transfunderats med ett absolut antal om minst 4 enheter var 8:e vecka jämfört med de 8 veckorna före baseline).

Mediantiden från baseline till första transfusionen var statistiskt signifikant längre i epoetin alfa-gruppen jämfört med placebogruppen (49 respektive 37 dagar; p=0,046). Efter 4 veckors behandling ökade tiden till den första transfusionen ytterligare i epoetin alfa-gruppen (142 jämfört med 50 dagar, p=0,007). Den procentuella andel patienter som genomgick transfusion i epoetin alfa-gruppen minskade från 51,8 % under de 8 veckorna före baseline till 24,7 % mellan vecka 16 och 24, jämfört

med placebogrupper vars transfusionsfrekvens ökade från 48,9 % till 54,1 % under samma tidsperioder.

### Pediatrik population

#### Kronisk njursvikt

Epoetin alfa utvärderades i en öppen, icke-randomiserad, öppet dosspann, 52 veckors klinisk studie i pediatrika patienter med kronisk njursvikt på hemodialys. Medianålder på patienter som inkluderades i studien var 11,6 år (0,5 till 20,1 år).

Epoetin alfa administrerades som 75 IE/kg/vecka intravenöst i 2 eller 3 delade doser efter dialys, titrerades med 75 IE/kg/vecka i 4 veckorsintervall (upp till maximalt 300 IE/kg/vecka) för att uppnå 1 g/dl/månad i hemoglobinökning. Målet för den önskade hemoglobinkoncentrationsnivå var 9,6-11,2 g/dl. Åttioen procent av patienterna uppnådde hemoglobinkoncentrationsnivå. Mediantiden till målet var 11 veckor och mediantiosen när målet uppfylldes var 150 IE/kg/vecka. Av patienterna som uppfyllde målet stod 90 % på en dosering 3 gånger per vecka.

Efter 52 veckor var 57 % av patienterna kvar i studien och fick en mediantios med 200 IE/vecka.

Det finns begränsade kliniska data med subkutan administrering på barn. I 5 små, öppna, okontrollerade studier (antalet patienter varierade från 9 till 22, totalt N=72), har epoetin alfa administrerats subkutant till barn med startdoser på 100 IU/kg/vecka till 150 IE/kg/vecka, med möjligheten att öka dosen upp till 300 IE/kg/vecka. I dessa studier var de flesta predialyspatienter (N=44), 27 patienter fick peritonealdialys och 2 fick hemodialys och åldern varierade från 4 månader till 17 år. Sammanfattningsvis har dessa studier metodologiska begränsningar men behandlingen var förenad med en positiv trend mot högre hemoglobinnivåer. Inga oväntade biverkningar rapporterades (se avsnitt 4.2).

#### Kemoterapiinducerad anemi

Epoetin alfa 600 IE/kg (administrerat intravenöst eller subkutant 1 gång i veckan) har utvärderats i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad 16-veckorsstudie och i en randomiserad, kontrollerad, öppen 20-veckorsstudie i anemiska pediatrika patienter som fick myelosuppressiv kemoterapi för behandling av olika icke-myeloida maligniteter under barndomen.

I 16-veckorsstudien (n=222) var det hos patienter som behandlades med epoetin alfa ingen statistiskt signifikant skillnad på patientrapporterade eller föräldrapporterade Paediatric Quality of Life Inventory eller Cancer Module-poäng jämfört med placebo (primärt effektmått). Dessutom sågs ingen statistisk skillnad i andelen patienter i behov av pRBC-transfusioner mellan epoetin alfa-gruppen och placebo.

I 20-veckorsstudien (n=225) sågs ingen signifikant skillnad i primärt effektmått, dvs. andelen patienter som behövde RBC-transfusion efter dag 28 (62 % av patienterna som fick epoetin alfa jämfört med 69 % av patienterna som fick standardbehandling).

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Absorption

Efter subkutan injektion når serumnivåerna av erythropoietin en topp 12 till 18 timmar efter dosering. Ingen ackumulering efter upprepad dosering av 600 IE/kg vid veckovis subkutan administrering.

Den absolut biotillgänglighet av subkutant injicerbart epoetin alfa är cirka 20 % hos friska individer.

## Distribution

Den genomsnittliga distributionsvolymen var 49,3 ml/kg efter intravenösa doser på 50 och 100 IE/kg till friska individer. Efter intravenös administrering av erythropoietin till patienter med kronisk njursvikt varierade distributionsvolymen från 57–107 ml/kg efter en singeldos (12 IE/kg) respektive 42–64 ml/kg efter upprepad dosering (48–192 IE/kg). Distributionsvolymen är således något större än plasmavolymen.

## Eliminering

Halveringstiden för erythropoietin efter upprepad intravenös administrering är ca 4 timmar hos friska individer. Halveringstiden för subkutan administrering uppskattas till ca 24 timmar hos friska individer.

Genomsnittlig CL/F för doseringsregimerna 150 IE/kg 3 gånger per vecka respektive 40 000 IE en gång per vecka var 31,2 ml/h/kg och 12,6 ml/h/kg hos friska individer. Genomsnittlig CL/F för doseringsregimerna 150 IE/kg 3 gånger per vecka respektive 40 000 IE en gång per vecka hos anemiska cancerpatienter 45,8 ml/h/kg och 11,3 ml/h/kg. Hos de flesta anemiska cancerpatienter med cyklisk kemoterapi var CL/F lägre efter subkutana doser om 40 000 IE en gång per vecka och 150 IE/kg 3 gånger per vecka jämfört med värdena för friska individer.

## Linjäritet/icke-linjäritet

En dos-proportionell ökning av erythropoietinkoncentrationen i serum observerades hos friska individer efter intravenös administrering av 150 och 300 IE/kg, 3 gånger per vecka. Administrering av subkutana singeldoser erythropoietin om 300 till 2 400 IE/kg visade ett linjärt samband mellan genomsnittlig  $C_{max}$  och dos samt mellan genomsnittlig AUC och dos. Ett omvänt samband mellan skenbar clearance och dos noterades hos friska individer.

I studier för att undersöka utökning av dosintervallet (40 000 IE en gång per vecka och 80 000, 100 000 och 120 000 IE två gånger per vecka) observerades ett linjärt med ickedosproportionellt samband, vid steady state mellan  $C_{max}$  och dos samt mellan genomsnittlig AUC och dos.

## Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

Erythropoietin uppvisar en dosrelaterad effekt på hematologiska parametrar som är oberoende av administreringsväg.

## Pediatrik population

En halveringstid på ca 6,2 till 8,7 timmar har rapporterats hos pediatrika individer med kronisk njursvikt efter upprepad intravenös administrering av erythropoietin. Den farmakokinetiska profilen för erythropoietin hos barn och ungdomar synes vara lik den hos vuxna.

Farmakokinetiska data på nyfödda barn är begränsade.

En studie på 7 prematura nyfödda barn med mycket låg födelsevikt och 10 friska vuxna personer som fick intravenös erythropoietin indikerade att distributionsvolymen var ca 1,5 till 2 gånger högre hos prematura nyfödda jämfört med friska vuxna, och att clearance var ca 3 gånger högre hos prematura nyfödda barn jämfört med friska vuxna.

## Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med kronisk njursvikt är halveringstiden för intravenöst administrerat erythropoietin något förlängd, ca 5 timmar, jämfört med den hos friska individer.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**



I toxikologiska undersökningar med upprepad dosering på hund och råtta, men inte på apa, var behandlingen med epoetin alfa associerad med subklinisk benmärgsfibros. Benmärgsfibros är en känd komplikation till kronisk njursvikt hos människor och kan möjligtvis relateras till sekundär hyperparatyreoidism eller till okända faktorer. Incidensen av benmärgsfibros ökade inte i en studie av hemodialyspatienter, behandlade med epoetin alfa i tre år, när de jämfördes med en matchad kontrollgrupp av dialyspatienter, som inte blivit behandlade med epoetin alfa.

Epoetin alfa inducerar inte bakteriell genmutation (Ames test), kromosomala avvikelser i mammalieceller, mikronuklei hos möss, eller gemmutation vid HGPRT-lokus.

Långtidskarcinogenicitetsstudier har inte utförts. Motsägelsefulla rapporter i litteraturen, baserade på *in vitro*-fynd från humana tumörprover, tyder på att erythropoietiner kan spela en roll som tumörspridare. Detta är av oviss signifikans när det gäller den kliniska situationen.

I cellkulturer av humana benmärgsceller stimulerar epoetin alfa särskilt erythropoes och påverkar inte leukopoes. Cytotoxiska effekter av epoetin alfa på benmärgsceller kunde inte detekteras.

Epoetin alfa har i djurstudier visats sänka kroppsvikt hos foster, fördröja ossifikation och öka fosterdödlighet vid veckovisa doser ungefär 20 gånger den rekommenderade humana dosen per vecka. Dessa förändringar förmodas vara sekundära till minskad kroppsvikt hos modern och signifikansen för människa vid terapeutiska dosnivåer är inte känd.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Dinatriumfosfatdihydrat  
Natriumdivätefosfatdihydrat  
Natriumklorid  
Kalciumkloriddihydrat  
Polysorbat 20  
Glycin  
Leucin  
Isoleucin  
Treonin  
Glutaminsyra  
Fenylalanin  
Vatten för injektionsvätskor  
Natriumhydroxid (för pH justering)  
Saltsyra (för pH justering)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

### **6.3 Hållbarhet**

30 månader

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i kylskåp (2 °C till 8 °C). Detta temperaturintervall skall upprätthållas noga fram tills det administreras till patienten.

Vid användning i öppenvård kan läkemedlet tas ut ur kylskåpet och förvaras i en temperatur inte högre än 25°C under en enda tidsperiod som inte överstiger 3 dagar. Om läkemedlet inte har använts vis slutet av denna period ska det slängas.

Får ej frysas eller skakas.

Förvaras i originalförpackningen i skydd från ljus.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

### Retacrit 1 000 IE/0,3 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

Förfylld spruta, glas Typ I, med fixerad injektionsnål av stål och en PTFE-klädd kolvpropp med eller utan automatiskt eller manuellt stickskydd.

Varje förfylld spruta innehåller 0,3 ml lösning.

Varje förpackning innehåller 1 eller 6 förfyllda sprutor.

### Retacrit 2 000 IE/0,6 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

Förfylld spruta, glas Typ I, med fixerad injektionsnål av stål och en PTFE-klädd kolvpropp med eller utan automatiskt eller manuellt stickskydd.

Varje förfylld spruta innehåller 0,6 ml lösning.

Varje förpackning innehåller 1 eller 6 förfyllda sprutor.

### Retacrit 3 000 IE/0,9 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

Förfylld spruta, glas Typ I, med fixerad injektionsnål av stål och en PTFE-klädd kolvpropp med eller utan automatiskt eller manuellt stickskydd.

Varje förfylld spruta innehåller 0,9 ml lösning.

Varje förpackning innehåller 1 eller 6 förfyllda sprutor.

### Retacrit 4 000 IE/0,4 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

Förfylld spruta, glas Typ I, med fixerad injektionsnål av stål och en PTFE-klädd kolvpropp med eller utan automatiskt eller manuellt stickskydd.

Varje förfylld spruta innehåller 0,4 ml lösning.

Varje förpackning innehåller 1 eller 6 förfyllda sprutor.

### Retacrit 5 000 IE/0,5 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

Förfylld spruta, glas Typ I, med fixerad injektionsnål av stål och en PTFE-klädd kolvpropp med eller utan automatiskt eller manuellt stickskydd.

Varje förfylld spruta innehåller 0,5 ml lösning.

Varje förpackning innehåller 1 eller 6 förfyllda sprutor.

### Retacrit 6 000 IE/0,6 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

Förfylld spruta, glas Typ I, med fixerad injektionsnål av stål och en PTFE-klädd kolvpropp med eller utan automatiskt eller manuellt stickskydd.

Varje förfylld spruta innehåller 0,6 ml lösning.

Varje förpackning innehåller 1 eller 6 förfyllda sprutor.

### Retacrit 8 000 IE/0,8 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

Förfylld spruta, glas Typ I, med fixerad injektionsnål av stål och en PTFE-klädd kolvpropp med eller utan automatiskt eller manuellt stickskydd.

Varje förfylld spruta innehåller 0,8 ml lösning.

Varje förpackning innehåller 1 eller 6 förfyllda sprutor.

### Retacrit 10 000 IE/1 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

Förfylld spruta, glas Typ I, med fixerad injektionsnål av stål och en PTFE-klädd kolvpropp med eller utan automatiskt eller manuellt stickskydd.

Varje förfylld spruta innehåller 1 ml lösning.

Varje förpackning innehåller 1 eller 6 förfyllda sprutor.

#### Retacrit 20 000 IE/0,5 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

Förfylld spruta, glas Typ I, med fixerad injektionsnål av stål och en PTFE-klädd kolvpropp med eller utan automatiskt eller manuellt stickskydd.

Varje förfylld spruta innehåller 0,5 ml lösning.

Varje förpackning innehåller 1, 4 eller 6 förfyllda sprutor.

Multipacknen innehåller 6 (6x1) förfyllda sprutor.

#### Retacrit 30 000 IE/0,75 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

Förfylld spruta, glas Typ I, med fixerad injektionsnål av stål och en PTFE-klädd kolvpropp med eller utan automatiskt eller manuellt stickskydd.

Varje förfylld spruta innehåller 0,75 ml lösning.

Varje förpackning innehåller 1, 4 eller 6 förfyllda sprutor.

Multipacknen innehåller 4 (4x1) förfyllda sprutor.

#### Retacrit 40 000 IE/1 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

Förfylld spruta, glas Typ I, med fixerad injektionsnål av stål och en PTFE-klädd kolvpropp med eller utan automatiskt eller manuellt stickskydd.

Varje förfylld spruta innehåller 1 ml lösning.

Varje förpackning innehåller 1, 4 eller 6 förfyllda sprutor.

Multipacknen innehåller 4 (4x1) förfyllda sprutor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Retacrit skall inte användas utan destrueras

- om förpackningen är bruten,
- om lösningen är färgad eller om partiklar flyter i den
- om vätska har läckt ut ur den förfyllda sprutan eller kondens är synlig inuti det förseglade blistret
- om du vet eller tror att läkemedlet av misstag har varit fryst, eller
- om kylskåpet har varit trasigt.

Detta läkemedel är endast avsett för engångsbruk. Ta endast en dos Retacrit från varje spruta.

Får ej skakas.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

#### Retacrit 1 000 IE/0,3 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

EU/1/07/431/001 1 förfylld spruta

EU/1/07/431/002 6 förfyllda sprutor

EU/1/07/431/026 1 förfylld spruta med automatiskt stickskydd

EU/1/07/431/027 6 förfyllda sprutor med automatiskt stickskydd

EU/1/07/431/054 1 förfylld spruta med manuellt stickskydd

EU/1/07/431/055 6 förfyllda sprutor med manuellt stickskydd

Retacrit 2 000 IE/0,6 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

EU/1/07/431/003 1 förfylld spruta

EU/1/07/431/004 6 förfyllda sprutor

EU/1/07/431/028 1 förfylld spruta med automatiskt stickskydd

EU/1/07/431/029 6 förfyllda sprutor med automatiskt stickskydd

EU/1/07/431/056 1 förfylld spruta med manuell stickskydd

EU/1/07/431/057 6 förfyllda sprutor med manuell stickskydd

Retacrit 3 000 IE/0,9 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

EU/1/07/431/005 1 förfylld spruta

EU/1/07/431/006 6 förfyllda sprutor

EU/1/07/431/030 1 förfylld spruta med automatiskt stickskydd

EU/1/07/431/031 6 förfyllda sprutor med automatiskt stickskydd

EU/1/07/431/058 1 förfylld spruta med manuell stickskydd

EU/1/07/431/059 6 förfyllda sprutor med manuell stickskydd

Retacrit 4 000 IE/0,4 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

EU/1/07/431/007 1 förfylld spruta

EU/1/07/431/008 6 förfyllda sprutor

EU/1/07/431/032 1 förfylld spruta med automatiskt stickskydd

EU/1/07/431/033 6 förfyllda sprutor med automatiskt stickskydd

EU/1/07/431/060 1 förfylld spruta med manuell stickskydd

EU/1/07/431/061 6 förfyllda sprutor med manuell stickskydd

Retacrit 5 000 IE/0,5 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

EU/1/07/431/009 1 förfylld spruta

EU/1/07/431/010 6 förfyllda sprutor

EU/1/07/431/034 1 förfylld spruta med automatiskt stickskydd

EU/1/07/431/035 6 förfyllda sprutor med automatiskt stickskydd

EU/1/07/431/062 1 förfylld spruta med manuell stickskydd

EU/1/07/431/063 6 förfyllda sprutor med manuell stickskydd

Retacrit 6 000 IE/0,6 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

EU/1/07/431/011 1 förfylld spruta

EU/1/07/431/012 6 förfyllda sprutor

EU/1/07/431/036 1 förfylld spruta med automatiskt stickskydd

EU/1/07/431/037 6 förfyllda sprutor med automatiskt stickskydd

EU/1/07/431/064 1 förfylld spruta med manuell stickskydd

EU/1/07/431/065 6 förfyllda sprutor med manuell stickskydd

Retacrit 8 000 IE/0,8 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

EU/1/07/431/013 1 förfylld spruta

EU/1/07/431/014 6 förfyllda sprutor

EU/1/07/431/038 1 förfylld spruta med automatiskt stickskydd

EU/1/07/431/039 6 förfyllda sprutor med automatiskt stickskydd

EU/1/07/431/066 1 förfylld spruta med manuell stickskydd

EU/1/07/431/067 6 förfyllda sprutor med manuell stickskydd

Retacrit 10 000 IE/1 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

EU/1/07/431/015 1 förfylld spruta

EU/1/07/431/016 6 förfyllda sprutor

EU/1/07/431/040 1 förfylld spruta med automatiskt stickskydd

EU/1/07/431/041 6 förfyllda sprutor med automatiskt stickskydd

EU/1/07/431/068 1 förfylld spruta med manuell stickskydd

EU/1/07/431/069 6 förfyllda sprutor med manuell stickskydd

Retacrit 20 000 IE/0,5 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

EU/1/07/431/017 1 förfylld spruta

EU/1/07/431/020 4 förfyllda sprutor

EU/1/07/431/021 6 förfyllda sprutor

EU/1/07/431/042 1 förfylld spruta med automatiskt stickskydd

EU/1/07/431/045 4 förfyllda sprutor med automatiskt stickskydd

EU/1/07/431/046 6 förfyllda sprutor med automatiskt stickskydd

EU/1/07/431/051 6 (6x1) förfyllda sprutor (multipack)

EU/1/07/431/070 1 förfylld spruta med manuellt stickskydd

EU/1/07/431/071 4 förfyllda sprutor med manuellt stickskydd

EU/1/07/431/072 6 förfyllda sprutor med manuellt stickskydd

Retacrit 30 000 IE/0,75 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

EU/1/07/431/018 1 förfylld spruta

EU/1/07/431/022 4 förfyllda sprutor

EU/1/07/431/023 6 förfyllda sprutor

EU/1/07/431/043 1 förfylld spruta med automatiskt stickskydd

EU/1/07/431/047 4 förfyllda sprutor med automatiskt stickskydd

EU/1/07/431/048 6 förfyllda sprutor med automatiskt stickskydd

EU/1/07/431/052 4 (4x1) förfyllda sprutor (multipack)

EU/1/07/431/073 1 förfylld spruta med manuellt stickskydd

EU/1/07/431/074 4 förfyllda sprutor med manuellt stickskydd

EU/1/07/431/075 6 förfyllda sprutor med manuellt stickskydd

Retacrit 40 000 IE/1 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

EU/1/07/431/019 1 förfylld spruta

EU/1/07/431/024 4 förfyllda sprutor

EU/1/07/431/025 6 förfyllda sprutor

EU/1/07/431/044 1 förfylld spruta med automatiskt stickskydd

EU/1/07/431/049 4 förfyllda sprutor med automatiskt stickskydd

EU/1/07/431/050 6 förfyllda sprutor med automatiskt stickskydd

EU/1/07/431/053 4 (4x1) förfyllda sprutor (multipack)

EU/1/07/431/076 1 förfylld spruta med manuellt stickskydd

EU/1/07/431/077 4 förfyllda sprutor med manuellt stickskydd

EU/1/07/431/078 6 förfyllda sprutor med manuellt stickskydd

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 18 december 2007

Datum för den senaste förnyelsen: 15 november 2012

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

30.10.2020

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>.