

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Retacrit 1.000 UI/0,3 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita  
Retacrit 2.000 UI/0,6 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita  
Retacrit 3.000 UI/0,9 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita  
Retacrit 4.000 UI/0,4 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita  
Retacrit 5.000 UI/0,5 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita  
Retacrit 6.000 UI/0,6 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita  
Retacrit 8.000 UI/0,8 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita  
Retacrit 10.000 UI/1 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita  
Retacrit 20.000 UI/0,5 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita  
Retacrit 30.000 UI/0,75 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita  
Retacrit 40.000 UI/1 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Retacrit 1.000 UI/0,3 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita  
Una siringa preriempita con 0,3 ml di soluzione iniettabile contiene 1.000 unità internazionali (UI) di epoetina zeta\* (eritropoietina umana ricombinante). La soluzione contiene 3.333 UI di epoetina zeta per ml.

### *Eccipiente con effetto noto*

Ogni siringa preriempita contiene 0,15 mg di fenilalanina.

Retacrit 2.000 UI/0,6 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita  
Una siringa preriempita con 0,6 ml di soluzione iniettabile contiene 2.000 unità internazionali (UI) di epoetina zeta\* (eritropoietina umana ricombinante). La soluzione contiene 3.333 UI di epoetina zeta per ml.

### *Eccipiente con effetto noto*

Ogni siringa preriempita contiene 0,30 mg di fenilalanina.

Retacrit 3.000 UI/0,9 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita  
Una siringa preriempita con 0,9 ml di soluzione iniettabile contiene 3.000 unità internazionali (UI) di epoetina zeta\* (eritropoietina umana ricombinante). La soluzione contiene 3.333 UI di epoetina zeta per ml.

### *Eccipiente con effetto noto*

Ogni siringa preriempita contiene 0,45 mg di fenilalanina.

Retacrit 4.000 UI/0,4 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita  
Una siringa preriempita con 0,4 ml di soluzione iniettabile contiene 4.000 unità internazionali (UI) di epoetina zeta\* (eritropoietina umana ricombinante). La soluzione contiene 10.000 UI di epoetina zeta per ml.

### *Eccipiente con effetto noto*

Ogni siringa preriempita contiene 0,20 mg di fenilalanina.

Retacrit 5.000 UI/0,5 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita  
Una siringa preriempita con 0,5 ml di soluzione iniettabile contiene 5.000 unità internazionali (UI) di epoetina zeta\* (eritropoietina umana ricombinante). La soluzione contiene 10.000 UI di epoetina zeta per ml.

### *Eccipiente con effetto noto*

Ogni siringa preriempita contiene 0,25 mg di fenilalanina.

Retacrit 6.000 UI/0,6 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita  
Una siringa preriempita con 0,6 ml di soluzione iniettabile contiene 6.000 unità internazionali (UI) di epoetina zeta\* (eritropoietina umana ricombinante). La soluzione contiene 10.000 UI di epoetina zeta per ml.

*Eccipiente con effetto noto*

Ogni siringa preriempita contiene 0,30 mg di fenilalanina.

Retacrit 8.000 UI/0,8 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita  
Una siringa preriempita con 0,8 ml di soluzione iniettabile contiene 8.000 unità internazionali (UI) di epoetina zeta\* (eritropoietina umana ricombinante). La soluzione contiene 10.000 UI di epoetina zeta per ml.

*Eccipiente con effetto noto*

Ogni siringa preriempita contiene 0,40 mg di fenilalanina.

Retacrit 10.000 UI/1 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita  
Una siringa preriempita con 1 ml di soluzione iniettabile contiene 10.000 unità internazionali (UI) di epoetina zeta\* (eritropoietina umana ricombinante). La soluzione contiene 10.000 UI di epoetina zeta per ml.

*Eccipiente con effetto noto*

Ogni siringa preriempita contiene 0,50 mg di fenilalanina.

Retacrit 20.000 UI/0,5 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita  
Una siringa preriempita con 0,5 ml di soluzione iniettabile contiene 20.000 unità internazionali (UI) di epoetina zeta\* (eritropoietina umana ricombinante). La soluzione contiene 40.000 UI di epoetina zeta per ml.

*Eccipiente con effetto noto*

Ogni siringa preriempita contiene 0,25 mg di fenilalanina.

Retacrit 30.000 UI/0,75 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita  
Una siringa preriempita con 0,75 ml di soluzione iniettabile contiene 30.000 unità internazionali (UI) di epoetina zeta\* (eritropoietina umana ricombinante). La soluzione contiene 40.000 UI di epoetina zeta per ml.

*Eccipiente con effetto noto*

Ogni siringa preriempita contiene 0,38 mg di fenilalanina.

Retacrit 40.000 UI/1 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita  
Una siringa preriempita con 1 ml di soluzione iniettabile contiene 40.000 unità internazionali (UI) di epoetina zeta\* (eritropoietina umana ricombinante). La soluzione contiene 40.000 UI di epoetina zeta per ml.

*Eccipiente con effetto noto*

Ogni siringa preriempita contiene 0,50 mg di fenilalanina.

\*Prodotta con la tecnica del DNA ricombinante in linee cellulari ovariche di criceto cinese (CHO).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Soluzione iniettabile in siringa preriempita.  
Soluzione limpida e incolore.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

- Trattamento dell'anemia sintomatica associata a insufficienza renale cronica (IRC) in pazienti adulti e pediatrici:
  - Trattamento dell'anemia associata ad insufficienza renale cronica in pazienti adulti e pediatrici in emodialisi e in pazienti adulti in dialisi peritoneale (vedere paragrafo 4.4).
  - Trattamento dell'anemia grave di origine renale con sintomatologia clinica in pazienti adulti con insufficienza renale non ancora sottoposti a dialisi (vedere paragrafo 4.4).
- Trattamento dell'anemia e riduzione del fabbisogno trasfusionale in pazienti adulti sottoposti a chemioterapia per tumori solidi, linfoma maligno o mieloma multiplo e a rischio di emotrasfusione come indicato dallo stato generale del paziente (situazione cardiovascolare, anemia preesistente all'inizio della chemioterapia).
- Retacrit può essere usato per incrementare la quantità di sangue autologo in pazienti facenti parte di un programma di predonazione. L'uso in questa indicazione deve essere valutato alla luce dei rischi riferiti di eventi tromboembolici. Il trattamento deve essere riservato solo a pazienti con anemia di grado moderato (in assenza di sideropenia) se le procedure di emoconservazione non sono disponibili o sono insufficienti quando l'intervento elettivo di chirurgia maggiore previsto richiede un notevole volume di sangue (4 o più unità di sangue per le donne, 5 o più unità per gli uomini).
- Retacrit può essere utilizzato per ridurre l'esposizione a trasfusioni di sangue allogenico in pazienti adulti non sideropenici, ritenuti ad alto rischio di complicanze trasfusionali, prima di un intervento elettivo di chirurgia ortopedica maggiore. Limitare l'uso ai pazienti con anemia moderata (Hb 10 -13 g/dl) non facenti parte di un programma di predonazione autologa e per i quali si preveda una moderata perdita ematica (da 900 a 1.800 ml).
- Retacrit può essere usato per incrementare la concentrazione di emoglobina nell'anemia sintomatica (concentrazione di emoglobina  $\leq 10$  g/dl) negli adulti con sindromi mielodisplastiche (MDS) primarie a rischio basso o intermedio-1 con bassa eritropoietina sierica ( $< 200$  mU/ml).

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia con Retacrit deve essere avviata con la supervisione di personale medico esperto nella gestione di pazienti con le indicazioni sopra descritte.

#### Posologia

##### Trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti adulti e pediatrici con insufficienza renale cronica

Retacrit deve essere somministrato o per via sottocutanea o per via endovenosa.

La concentrazione di emoglobina auspicata è compresa tra 10 e 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l), eccetto nei pazienti pediatrici, nei quali la concentrazione di emoglobina deve essere compresa tra 9,5 e 11 g/dl (5,9-6,8 mmol/l). Non si deve superare il limite massimo della concentrazione target di emoglobina.

Sintomi e sequele dell'anemia possono variare a seconda dell'età, del sesso e del carico complessivo della malattia; è necessario che il decorso clinico e le condizioni del singolo paziente siano valutati dal medico. Retacrit deve essere somministrato o per via sottocutanea o per via endovenosa, in modo tale da ottenere valori emoglobinici non superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/l). A causa della variabilità intra-paziente, in un paziente si possono occasionalmente osservare singoli valori emoglobinici superiori e inferiori alla concentrazione emoglobinica auspicata. La variabilità dell'emoglobina deve essere gestita attraverso l'aggiustamento della dose, in riferimento ad un intervallo target di emoglobina tra 10 g/dl (6,2 mmol/l) e 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Si deve evitare un livello prolungato di emoglobina superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l); le indicazioni per

una appropriata correzione del dosaggio per quando vengono osservati valori di emoglobina superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/l) sono riportate di seguito. Si deve evitare un incremento dell'emoglobina maggiore di 2 g/dl (1,25 mmol/l) nell'arco di quattro settimane. Se ciò si verifica, si deve procedere ad una appropriata correzione del dosaggio, come indicato.

I pazienti devono essere monitorati attentamente per garantire che venga utilizzata la dose efficace più bassa autorizzata di Retacrit per controllare adeguatamente i sintomi dell'anemia mantenendo una concentrazione di emoglobina inferiore o uguale a 12g/dl (7,5 mmol/l).

Si deve usare cautela nell'incremento delle dosi di Retacrit nei pazienti con insufficienza renale cronica. Nei pazienti con una scarsa risposta emoglobinica a Retacrit devono essere prese in considerazione spiegazioni alternative per tale scarsa risposta (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

In pazienti con insufficienza renale cronica ed evidenza clinica di cardiopatia ischemica o insufficienza cardiaca congestizia, la concentrazione emoglobinica di mantenimento non deve superare il limite massimo della concentrazione stabilita come target.

#### *Pazienti adulti in emodialisi*

Retacrit deve essere somministrato o per via sottocutanea o per via endovenosa.

Il trattamento è diviso in due fasi:

1. Fase di correzione: 50 UI/kg, 3 volte alla settimana. Se è necessario un aggiustamento posologico, questo deve avvenire gradualmente, ad intervalli di almeno 4 settimane. A ogni aggiustamento, la dose deve essere aumentata o ridotta di 25 UI/kg, 3 volte alla settimana.
2. Fase di mantenimento: Aggiustamento posologico finalizzato al mantenimento del livello desiderato di emoglobina (Hb), tra 10 e 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l). La dose settimanale totale raccomandata va da 75 a 300 UI/kg.

I dati clinici disponibili indicano che i pazienti con un livello iniziale di emoglobina molto basso (< 6 g/dl o < 3,75 mmol/l) possono richiedere dosi di mantenimento più elevate rispetto a pazienti che presentano inizialmente un'anemia meno grave (emoglobina > 8 g/dl o > 5 mmol/l).

#### *Pazienti pediatrici in emodialisi*

Il trattamento è diviso in due fasi.

1. Fase di correzione 50 UI/kg, 3 volte alla settimana per via endovenosa. Se è necessario un aggiustamento posologico, questo deve avvenire con incrementi di 25 UI/kg, 3 volte alla settimana, a intervalli di almeno 4 settimane, fino a raggiungere l'obiettivo prefissato.
2. Fase di mantenimento Aggiustamento posologico finalizzato al mantenimento del livello desiderato di emoglobina (Hb), tra 9,5 e 11 g/dl (5,9-6,8 mmol/l).

Generalmente i bambini e adolescenti di peso inferiore a 30 kg richiedono dosi di mantenimento superiori rispetto ai bambini di peso superiore a 30 kg e agli adulti. In studi clinici, ad esempio, dopo 6 mesi di trattamento sono state osservate le seguenti dosi di mantenimento:

	Dose (UI/kg 3 volte alla settimana)	
Peso (kg)	Mediana	Dose abituale di mantenimento
< 10	100	75-150
10-30	75	60-150
> 30	33	30-100

I dati clinici disponibili indicano che i pazienti con un livello iniziale di emoglobina molto basso (< 6,8 g/dl o < 4,25 mmol/l) possono richiedere dosi di mantenimento più elevate rispetto a pazienti che presentano un livello iniziale di emoglobina più elevato (> 6,8 g/dl o > 4,25 mmol/l).

#### *Pazienti adulti in dialisi peritoneale*

Retacrit deve essere somministrato o per via sottocutanea o per via endovenosa.

Il trattamento è diviso in due fasi.

1. Fase di correzione: La dose iniziale è di 50 UI/kg di peso, 2 volte alla settimana.
2. Fase di mantenimento: Aggiustamento posologico finalizzato al mantenimento del livello desiderato di emoglobina (Hb), (fra 10 e 12 g/dl [6,2-7,5 mmol/l]). La dose di mantenimento è compresa fra 25 e 50 UI/kg 2 volte alla settimana, ripartite in 2 somministrazioni uguali.

#### *Pazienti adulti con insufficienza renale non ancora dializzati*

Retacrit deve essere somministrato o per via sottocutanea o per via endovenosa.

Il trattamento è diviso in due fasi.

1. Fase di correzione: Una dose iniziale di 50 UI/kg 3 volte alla settimana, seguita se necessario da un aumento, a incrementi di 25 UI/kg (3 volte alla settimana), fino a raggiungere l'obiettivo desiderato (l'aumento deve avvenire gradualmente, a intervalli di almeno quattro settimane).
2. Fase di mantenimento: Durante la fase di mantenimento, Retacrit può essere somministrato 3 volte alla settimana e, in caso di somministrazione sottocutanea, una volta alla settimana o una volta ogni due settimane. La dose e gli intervalli di somministrazione devono essere adattati correttamente per il mantenimento del livello desiderato di emoglobina (Hb), tra 10 e 12 g/dl [6,2-7,5 mmol/l]. L'estensione dell'intervallo di somministrazione potrebbe richiedere un aumento della dose.

La dose massima non deve superare 150 UI/kg 3 volte la settimana, 240 UI/Kg (fino ad un massimo di 20.000 UI) una volta la settimana o 480 UI/Kg (fino ad un massimo di 40.000 UI) una volta ogni 2 settimane.

#### *Trattamento di pazienti con anemia indotta dalla chemioterapia*

Retacrit deve essere somministrato per via sottocutanea ai pazienti anemici (ad es. con concentrazione emoglobinica  $\leq 10$  g/dl (6,2 mmol/l)). I sintomi e le conseguenze dell'anemia possono variare a seconda dell'età, sesso e gravità complessiva della malattia; da parte del medico è necessaria una valutazione individuale del decorso clinico e delle condizioni di ogni singolo paziente.

In considerazione della variabilità intrapaziente, possono essere occasionalmente rilevati, in un paziente, singoli valori di emoglobina superiori e inferiori al livello di emoglobina desiderato. La variabilità dell'emoglobina deve essere gestita attraverso l'aggiustamento della dose, rispetto ad un intervallo target di emoglobina compreso tra 10 g/dl (6,2 mmol/l) e 12 g/dl (7,5 mmol/l). Si deve evitare un livello prolungato di emoglobina superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l); le indicazioni per una appropriata correzione del dosaggio per quando vengono osservati valori di emoglobina superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/l) sono riportate di seguito.

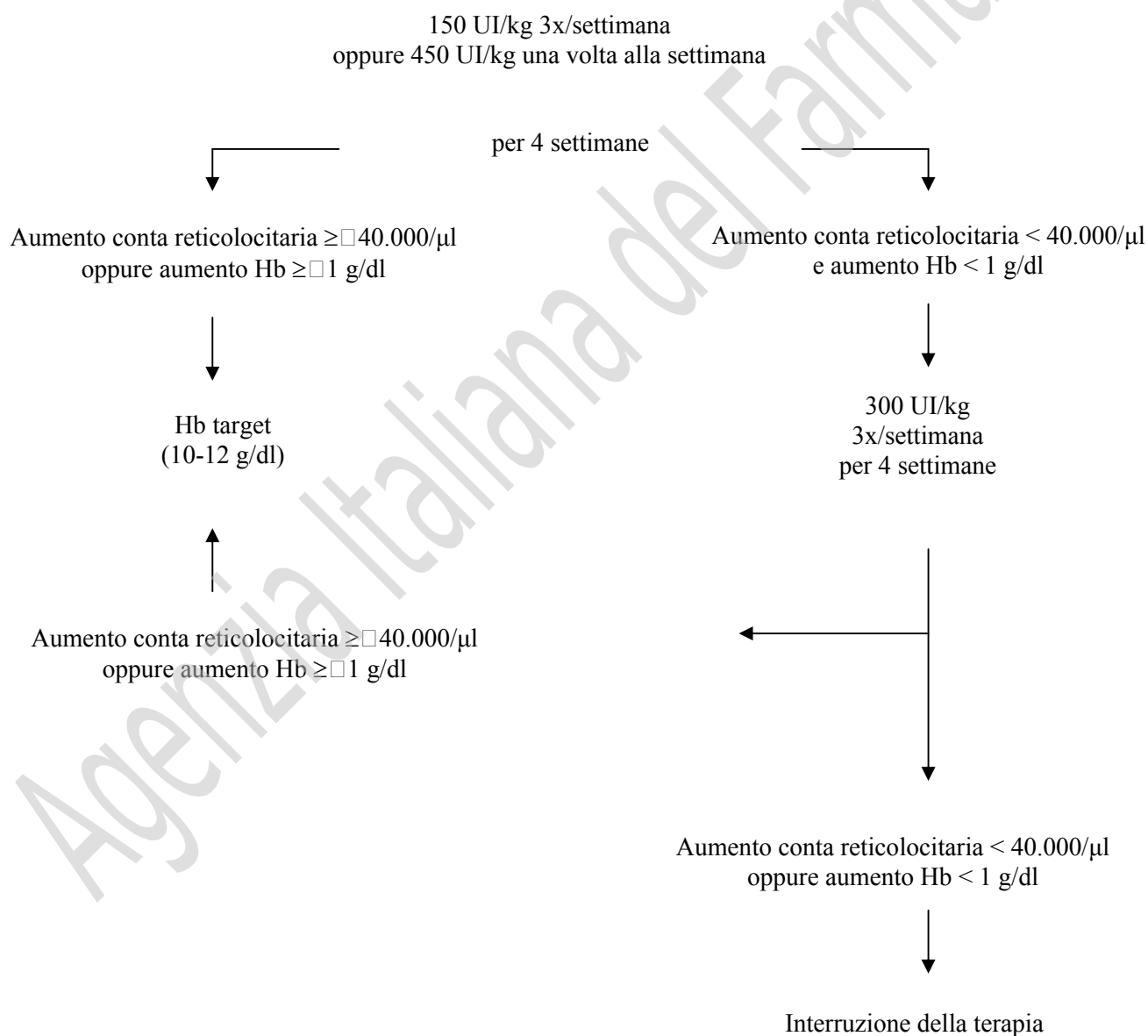
I pazienti devono essere monitorati attentamente per garantire che venga utilizzata la più bassa dose autorizzata di Retacrit per controllare adeguatamente i sintomi dell'anemia.

La terapia con Retacrit deve essere proseguita per un altro mese dopo la fine della chemioterapia.

La dose iniziale è di 150 UI/kg, 3 volte alla settimana per via sottocutanea. In alternativa, Retacrit può essere somministrato per via sottocutanea alla dose iniziale di 450 UI/kg una volta alla settimana.

Se dopo 4 settimane di trattamento l'emoglobina è aumentata di almeno 1 g/dl (0,62 mmol/l) o la conta dei reticolociti è aumentata di  $\geq 40.000$  cellule/ $\mu$ l rispetto ai valori basali, la dose deve rimanere di 450 UI/kg una volta alla settimana o 150 UI/kg 3 volte alla settimana. Se l'aumento di emoglobina è  $< 1$  g/dl ( $< 0,62$  mmol/l) e la conta dei reticolociti è aumentata di  $< 40.000$  cellule/ $\mu$ l rispetto ai valori basali, la dose va aumentata a 300 UI/kg 3 volte alla settimana. Se dopo altre 4 settimane di terapia a 300 UI/kg 3 volte alla settimana l'emoglobina è aumentata di  $\geq 1$  g/dl (0,62 mmol/l) o la conta dei reticolociti è aumentata di  $\geq 40.000$  cellule/ $\mu$ l, la dose deve rimanere di 300 UI/kg 3 volte alla settimana. Tuttavia, se l'aumento di emoglobina è  $< 1$  g/dl ( $< 0,62$  mmol/l) e la conta dei reticolociti è aumentata di  $< 40.000$  cellule/ $\mu$ l rispetto ai valori basali, è improbabile che si verifichi una risposta e il trattamento deve essere sospeso.

Il regime posologico raccomandato è riportato nello schema seguente:



Una volta ottenuto l'obiettivo terapeutico per il singolo paziente, la dose deve essere ridotta dal 25 al 50% per mantenere l'emoglobina a quel livello. Deve essere presa in considerazione una appropriata titolazione della dose.

Aggiustamento posologico

Se l'incremento di emoglobina è maggiore di 2 g/dl (>1,25 mmol/l) al mese, la dose di Retacrit deve essere ridotta di circa il 25-50%. Se il valore di emoglobina supera 12 g/dl (7,5 mmol/l), sospendere la terapia finché non ritorna a 12 g/dl (7,5 mmol/l) o scende al di sotto di tale valore, quindi ripristinare la terapia con Retacrit a una dose inferiore del 25% rispetto alla dose precedente.

Trattamento di pazienti adulti candidati a interventi chirurgici facenti parte di programmi di predonazione autologa

Retacrit deve essere somministrato per via endovenosa.

Al momento della donazione di sangue, Retacrit deve essere somministrato dopo avere completato la procedura di donazione.

I pazienti lievemente anemici (ematocrito 33-39%) che richiedono un predeposito di  $\geq 4$  unità di sangue devono essere trattati con 600 UI/kg di Retacrit 2 volte alla settimana nelle 3 settimane che precedono l'intervento.

Per l'intera durata della terapia con Retacrit, tutti i pazienti devono ricevere un'adeguata integrazione di ferro (ad esempio 200 mg/die di ferro elementare per via orale). La somministrazione di ferro va iniziata appena possibile, anche parecchie settimane prima di eseguire il predeposito autologo, in modo da aumentare le riserve di ferro prima dell'inizio della terapia con Retacrit.

Trattamento di pazienti adulti in attesa di un intervento elettivo di chirurgia ortopedica maggiore

Retacrit deve essere somministrato per via sottocutanea.

Una dose di 600 UI/kg di peso corporeo deve essere somministrata una volta alla settimana per tre settimane (giorni 21, 14 e 7) prima dell'intervento e il giorno dell'intervento (giorno 0). Nei casi in cui occorra ridurre il tempo prima dell'intervento a meno di tre settimane, deve essere somministrata una dose giornaliera di 300 UI/kg di peso corporeo per 10 giorni consecutivi prima dell'intervento, il giorno dell'intervento e nei quattro giorni immediatamente successivi. Se, nell'ambito degli esami ematologici eseguiti nel periodo preoperatorio, il livello di emoglobina raggiunge o supera i 15 g/dl, la somministrazione di Retacrit deve essere interrotta e le dosi successive non devono essere somministrate.

Le carenze di ferro devono essere trattate prima di iniziare il trattamento con Retacrit. Inoltre, deve essere somministrata una quantità adeguata di ferro a tutti i pazienti trattati con Retacrit (per es. 200 mg di ioni di ferro per via orale pro die) per l'intera durata del trattamento con Retacrit. Laddove possibile, si deve iniziare la somministrazione di ferro prima della terapia con Retacrit per ottenere depositi adeguati.

Trattamento di pazienti adulti con MDS a rischio basso o intermedio-1

Retacrit deve essere somministrato come iniezione sottocutanea.

Retacrit deve essere somministrato a pazienti con anemia sintomatica (ad es. concentrazione di emoglobina  $\leq 10$  g/dl (6,2 mmol/l)).

La dose iniziale raccomandata di Retacrit è di 450 UI/kg (la dose totale massima è di 40.000 UI). Viene somministrato per via sottocutanea una volta alla settimana, con un intervallo fra le dosi non inferiore a 5 giorni.

Devono essere apportati adeguati aggiustamenti del dosaggio al fine di mantenere le concentrazioni di emoglobina entro il target range di 10 g/dl e di 12 g/dl (da 6,2 a 7,5 mmol/l). Si raccomanda di valutare la risposta eritroide iniziale a distanza di 8 - 12 settimane dall'inizio del trattamento. Gli aumenti e le riduzioni del dosaggio devono essere fatti gradualmente, volta per volta (attenersi allo



schema seguente). Devono essere evitate concentrazioni di emoglobina superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

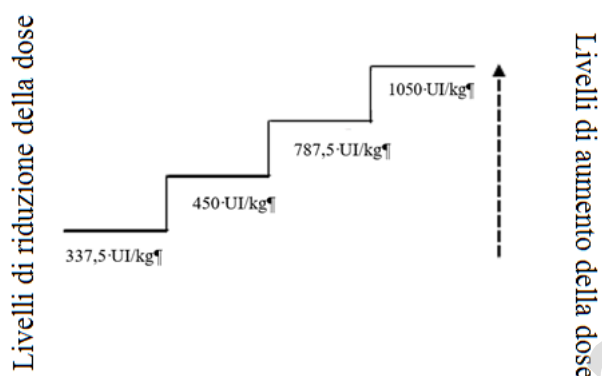
#### *Aumento della dose*

La dose non deve essere aumentata oltre il massimo di 1.050 UI/kg (dose totale di 80.000 UI) a settimana. Se il paziente non risponde più oppure la concentrazione di emoglobina diminuisce di  $\geq 1$  g/dl in seguito alla riduzione della dose, la dose deve essere aumentata di un livello. Devono intercorrere minimo 4 settimane tra gli aumenti della dose.

#### *Mantenimento e diminuzione della dose*

Quando la concentrazione di emoglobina supera 12 g/dl (7,5 mmol/l), l'epoetina alfa deve essere sospesa. Quando il livello di emoglobina è  $< 11$  g/dl, è possibile riprendere la somministrazione allo stesso dosaggio o a un dosaggio inferiore a discrezione del medico.

Qualora si verificasse un aumento rapido dell'emoglobina ( $> 2$  g/dl nel corso di 4 settimane), va presa in considerazione la riduzione del dosaggio di un livello.



I sintomi e le complicanze dell'anemia possono variare in base all'età, al sesso e alle concomitanti comorbilità; è necessaria la valutazione da parte del medico del decorso clinico e della condizione del singolo paziente.

#### Modo di somministrazione

##### Iniezione per via endovenosa

La somministrazione deve avvenire in almeno 1-5 minuti, a seconda della dose totale. Nei pazienti emodializzati è possibile somministrare la dose in bolo, durante la seduta di dialisi, da un idoneo accesso venoso del circuito di dialisi. In alternativa, la sostanza può essere iniettata al termine della seduta di dialisi attraverso la fistola e seguita da 10 ml di soluzione fisiologica NaCl 9 mg/ml (0,9%) per irrigare il circuito e assicurare un'immissione soddisfacente del prodotto in circolo.

Nei pazienti che reagiscono al trattamento con sintomi simil-influenzali è preferibile optare per una somministrazione più lenta.

Retacrit non deve essere somministrato per infusione endovenosa.

Retacrit non va miscelato con altri medicinali (vedere paragrafo 6.2).

##### Iniezione per via sottocutanea

In generale non si deve superare il volume massimo di 1 ml per singola sede d'iniezione. In caso di volumi superiori è necessario scegliere più sedi di somministrazione.

Le iniezioni vanno praticate negli arti o nella parete addominale anteriore.

Per le istruzioni sulla manipolazione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

### 4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.
- I pazienti con aplasia specifica delle serie rossa (Pure Red Cell Aplasia, PRCA) in seguito a trattamento con eritropoietina non devono essere sottoposti a terapia con Retacrit né con altri tipi di eritropoietina (vedere paragrafo 4.4).
- Iperensione non controllata.
- Nell'indicazione "incremento della quantità di sangue autologo": infarto miocardico o ictus nel mese precedente il trattamento, angina pectoris instabile, aumentato rischio di trombosi venosa profonda come anamnesi di malattia venosa tromboembolica.
- Nell'indicazione di intervento elettivo di chirurgia ortopedica maggiore: gravi patologie vascolari coronariche, arteriose periferiche, carotidee o cerebrali, compresi i pazienti con infarto del miocardio recente o accidente cerebrovascolare.
- Pazienti che per qualunque motivo non possano ricevere un'adeguata profilassi antitrombotica.

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

#### Informazioni di carattere generale

Come in tutti i pazienti che ricevono eritropoietina, durante la terapia con Retacrit potrebbe verificarsi un aumento della pressione sanguigna. La pressione va monitorata attentamente e adeguatamente controllata prima, all'inizio e nel corso della terapia con Retacrit, sia in tutti i pazienti che si sottopongono per la prima volta a un trattamento con epoetina sia nei pazienti già trattati. Potrebbe essere necessario instaurare o rafforzare un trattamento anti-ipertensivo. Nel caso in cui la pressione non possa essere controllata, il trattamento con Retacrit deve essere sospeso.

Retacrit va usato con cautela anche in presenza di epilessia e di insufficienza epatica cronica.

Durante il trattamento con eritropoietina si potrebbe verificare un moderato aumento dose-dipendente della conta piastrinica all'interno dell'intervallo di normalità. Questo fenomeno regredisce con il proseguimento della terapia. Si raccomanda di controllare regolarmente la conta piastrinica durante le prime 8 settimane di terapia.

Tutte le altre cause di anemia (sideropenia, emolisi, perdite ematiche, carenza di vitamina B<sub>12</sub> o di folati) devono essere valutate e trattate prima e durante il trattamento con Retacrit. Nella maggior parte dei casi, i valori di ferritina sierica diminuiscono contemporaneamente all'aumento dei valori di ematocrito. Al fine di assicurare una risposta ottimale all'eritropoietina devono essere garantite adeguate riserve di ferro:

- nei pazienti con insufficienza renale cronica e livelli di ferritina sierica inferiori a 100 ng/ml si consiglia integrazione di ferro, ad esempio 200-300 mg/die per via orale (100-200 mg/die nei pazienti pediatrici);
- in tutti i pazienti oncologici con valori di saturazione della transferrina inferiori al 20% si consiglia un'integrazione di ferro per via orale di 200-300 mg/die.

Tutti questi fattori che contribuiscono alla comparsa dell'anemia devono inoltre essere valutati con attenzione prima di decidere di aumentare il dosaggio eritropoietina nei pazienti oncologici.

Una paradossale diminuzione dell'emoglobina e sviluppo di grave anemia associata a una bassa conta di reticolociti deve allertare a interrompere il trattamento con epoetina ed eseguire il test degli anticorpi anti-eritropoietina. Sono stati riportati casi in pazienti con epatite C trattati con interferone e ribavirina, quando le epoetine sono state impiegate in associazione. Le epoetine non sono approvate per la gestione dell'anemia associata a epatite C.

Al fine di migliorare la tracciabilità degli Agenti Stimolanti l'Eritropoiesi (*Erythropoiesis Stimulating Agents* (ESA), nella cartella clinica del paziente deve essere chiaramente registrato (o indicato) la denominazione dell'ESA che è stato prescritto.

Nel perioperatorio vanno sempre adottate buone pratiche di gestione del sangue.

#### Pazienti in attesa di un intervento elettivo di chirurgia ortopedica maggiore

Nei pazienti in attesa di un intervento elettivo di chirurgia ortopedica maggiore si devono accertare e trattare le cause dell'anemia possibilmente prima dell'inizio del trattamento con Retacrit.

In questa popolazione di pazienti gli eventi trombotici possono costituire un rischio, e tale possibilità deve essere valutata con attenzione in relazione al beneficio previsto del trattamento.

I pazienti devono ricevere un'adeguata profilassi antitrombotica, in quanto, nei pazienti chirurgici, possono verificarsi eventi trombotici e vascolari, specialmente nei pazienti con sottostante patologia cardiovascolare. Inoltre, deve essere prestata particolare cautela nei pazienti predisposti a sviluppare una trombosi venosa profonda (DVT). Inoltre, nei pazienti con emoglobina al basale > 13 g/dl, non può essere esclusa la possibilità che il trattamento con Retacrit possa essere associato ad un rischio aumentato di eventi trombotici /vascolari post-operatori. Pertanto, tale trattamento non deve essere impiegato nei pazienti con emoglobina al basale > 13 g/dl.

#### Pazienti con insufficienza renale cronica

##### Concentrazione emoglobinica

Nei pazienti con insufficienza renale cronica, la concentrazione emoglobinica di mantenimento non deve superare il limite superiore della concentrazione emoglobinica target raccomandata nel paragrafo 4.2. In studi clinici sono stati osservati aumenti del rischio di decesso, di eventi cardiovascolari gravi ed eventi cerebrovascolari compreso l'ictus in caso di somministrazione di ESA per ottenere valori emoglobinici superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Studi clinici controllati non hanno mostrato benefici significativi attribuibili alla somministrazione di epoetine una volta che la concentrazione emoglobinica abbia superato i livelli necessari per controllare i sintomi dell'anemia ed evitare le trasfusioni di sangue.

Il livello di emoglobina va rilevato a intervalli regolari fino a quando non raggiunge un valore costante, e successivamente a scadenze periodiche. L'aumento di emoglobina deve essere all'incirca di 1 g/dl (0,62 mmol/l) al mese e non deve superare i 2 g/dl (1,25 mmol/l) al mese, per ridurre al minimo il rischio di insorgenza di ipertensione o un suo aggravamento.

I pazienti con insufficienza renale cronica trattati con Retacrit per via sottocutanea devono essere monitorati periodicamente per perdita di efficacia, definita come mancata risposta o ridotta risposta al trattamento con Retacrit in pazienti che prima rispondevano a tale terapia. Ciò è caratterizzato da un calo sostenuto dell'emoglobina nonostante un aumento della dose di Retacrit.

Alcuni pazienti trattati con epoetina alfa ad intervalli di somministrazione più estesi (maggiori di una volta alla settimana) potrebbero non mantenere livelli di emoglobina adeguati (vedere paragrafo 5.1) e potrebbero richiedere un aumento della dose. I livelli di emoglobina devono essere monitorati regolarmente.

Si deve usare cautela nell'incremento delle dosi di Retacrit in pazienti con insufficienza renale cronica poiché dosi cumulative elevate di epoetina possono essere associate ad un aumentato rischio di mortalità e di gravi eventi cardiovascolari e cerebrovascolari. Nei pazienti con una scarsa risposta emoglobinica alle epoetine, devono essere prese in considerazione spiegazioni alternative per tale scarsa risposta (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Una mancanza di risposta alla terapia con eritropoietina deve far subito ricercare i fattori responsabili.

Questi includono: carenza di ferro, folati o vitamina B<sub>12</sub>, intossicazione da alluminio, infezioni intercorrenti, episodi infiammatori o traumatici, perdita di sangue occulto, emolisi, fibrosi del midollo osseo di qualsiasi origine.

Sono stati segnalati, molto raramente, casi di PRCA mediata da anticorpi in pazienti con insufficienza renale cronica a cui era stata somministrata eritropoietina per via sottocutanea. Nei pazienti che mostrano un'improvvisa perdita di efficacia, dimostrata da una diminuzione di emoglobina (1–2 g/dl al mese) con maggiore bisogno di trasfusioni, deve essere eseguito un conteggio dei reticolociti e devono essere valutate le cause tipiche che impediscono la risposta al trattamento (ad es. carenza di ferro, folati o vitamina B<sub>12</sub>, intossicazione da alluminio, infezioni o infiammazioni, perdite ematiche, emolisi). Se non viene individuata alcuna causa, deve essere presa in considerazione l'eventualità di eseguire un esame del midollo osseo per diagnosticare una PRCA.

In caso di diagnosi di PRCA, la terapia con Retacrit deve essere immediatamente sospesa e va valutata l'eventualità di eseguire un test per la presenza di anticorpi anti-eritropoietina. I pazienti non devono essere dirottati verso il trattamento con un altro prodotto medicinale, data la reattività crociata esistente fra anticorpi anti-eritropoietina ed altre eritropoietine. Vanno escluse altre cause di PRCA e deve essere istituita una terapia appropriata.

Si consiglia il monitoraggio periodico della conta reticolocitaria per rilevare l'eventuale perdita di efficacia terapeutica nei pazienti con insufficienza renale cronica.

In casi isolati è stata osservata iperkaliemia. Nei pazienti con insufficienza renale cronica, la correzione dell'anemia può condurre a un aumento dell'appetito e dell'assorbimento di potassio e proteine. I parametri prescritti per la dialisi potrebbero necessitare di un adattamento periodico per mantenere urea, creatinina e potassio entro i valori desiderati. Nei pazienti con insufficienza renale cronica devono essere monitorati gli elettroliti sierici. Qualora si osservino valori elevati (o in aumento) di potassio sierico, allora va considerata la possibilità di sospendere la somministrazione di eritropoietina finché l'iperkaliemia non venga corretta.

Un aumento della dose di eparina è spesso richiesto nel corso della terapia con eritropoietina a causa di un incremento del valore di ematocrito. È possibile che si verifichi un'occlusione del sistema dialitico se l'eparinizzazione non è ottimale.

In base ai dati finora disponibili, la correzione dell'anemia con eritropoietina in pazienti adulti con insufficienza renale non ancora sottoposti a dialisi non accelera la progressione dell'insufficienza renale.

#### Pazienti oncologici adulti con anemia sintomatica in chemioterapia

Nei pazienti oncologici in trattamento chemioterapico, l'intervallo di 2-3 settimane che intercorre fra la somministrazione e la comparsa di eritrociti indotti dall'eritropoietina va preso in considerazione al momento di valutare l'appropriatezza della terapia con Retacrit (pazienti a rischio di trasfusione).

Nei pazienti oncologici in trattamento chemioterapico, se l'emoglobina aumenta più di 2 g/dl (1,25 mmol/l) al mese oppure se il suo livello supera 12 g/dl (7,5 mmol/l), è necessario eseguire scrupolosamente la procedura di aggiustamento posologico indicata nel paragrafo 4.2 al fine di ridurre i potenziali fattori di rischio di eventi trombotici (vedere paragrafo 4.2).

Dal momento che si è osservato un aumento dell'incidenza di eventi tromboembolici nei pazienti oncologici sottoposti a trattamento con agenti eritropoietici (vedere paragrafo 4.8), tale rischio deve essere valutato con attenzione alla luce del beneficio derivante dal trattamento (con Retacrit), particolarmente in quei pazienti oncologici che presentano un aumento del rischio tromboembolico, come soggetti obesi o con anamnesi di eventi trombotici e vascolari (trombosi venosa profonda, embolia polmonare).

## Pazienti adulti candidati a interventi chirurgici facenti parte di un programma di predonazione autologa

Devono essere osservate tutte le avvertenze e le precauzioni particolari associate ai programmi di predonazione autologa, in particolar modo ripristinando come da routine il volume di sangue prelevato.

### Potenziale oncogenico

Le epoetine sono fattori di crescita che stimolano principalmente la produzione di eritrociti. I recettori dell'eritropoietina possono essere espressi sulla superficie di una serie di cellule neoplastiche. Come per tutti i fattori di crescita, esiste il dubbio che le epoetine possano stimolare la crescita di tutte le forme tumorali maligne. In diversi studi clinici controllati non è stato dimostrato che le epoetine migliorino la sopravvivenza globale o diminuiscano il rischio di progressione neoplastica nei pazienti con anemia associata a cancro.

Diversi studi clinici controllati in cui sono state somministrate epoetine a pazienti affetti da una serie di neoplasie comuni, come carcinoma squamoso del distretto testa-collo, carcinoma polmonare e carcinoma mammario, hanno evidenziato un aumento inspiegato del tasso di mortalità.

In studi clinici controllati, l'uso di epoetina alfa e di altri agenti stimolanti l'eritropoiesi (ESA) ha mostrato:

- Una riduzione del tempo alla progressione del tumore in pazienti con cancro avanzato del distretto testa-collo trattati con radioterapia, se somministrati per ottenere valori emoglobinici superiori a 14 g/dl (8,7 mmol/l),
- una riduzione della sopravvivenza globale e un aumento dei decessi attribuiti alla progressione del tumore a 4 mesi in pazienti con carcinoma mammario metastatico trattate con chemioterapia, se somministrati per ottenere valori emoglobinici di 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l),
- un aumento del rischio di decesso se somministrati per ottenere valori emoglobinici di 12 g/dl (7,5 mmol/l) in pazienti con neoplasie maligne attive, non trattati con chemioterapia né con radioterapia. L'uso di ESA non è indicato in questa popolazione di pazienti.

Sulla base di quanto riportato sopra, in alcune condizioni cliniche la trasfusione di sangue deve essere il trattamento preferito per la gestione dell'anemia nei pazienti affetti da neoplasia. La decisione di somministrare eritropoietine ricombinanti deve essere basata sulla valutazione del rapporto beneficio-rischio con il coinvolgimento del singolo paziente e deve prendere in considerazione lo specifico contesto clinico. I fattori che devono essere considerati in questa valutazione devono includere il tipo di tumore e il relativo stadio, il grado di anemia, l'aspettativa di vita, l'ambiente nel quale il paziente è trattato e le preferenze del paziente stesso (vedere paragrafo 5.1).

### Reazioni avverse cutanee severe

In associazione al trattamento con epoetina, sono state segnalate reazioni avverse cutanee severe (SCAR), incluse la sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e la necrolisi tossica epidermica (TEN), che possono essere fatali o rappresentare un rischio per la vita. Sono stati osservati casi più severi con epoetine a lunga durata d'azione.

Al momento della prescrizione, i pazienti devono essere informati in merito ai segni e ai sintomi e si deve attuare un attento monitoraggio al fine di verificare potenziali reazioni cutanee. Se si manifestano segni e sintomi riconducibili a queste reazioni, la somministrazione di Retacrit deve essere immediatamente sospesa e si dovrà prendere in considerazione un trattamento alternativo.

Se il paziente ha sviluppato una reazione cutanea severa come SJS o TEN a causa dell'uso di Retacrit, il trattamento con Retacrit non dovrà mai essere ripreso per quel paziente.

Questo medicinale contiene fenilalanina, una sostanza che può essere pericolosa per i soggetti affetti da fenilchetonuria.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, ovvero è da considerarsi 'povero di sodio'.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Non è dimostrato che il trattamento con eritropoietina alteri il metabolismo di altri prodotti medicinali.

Tuttavia, dal momento che la ciclosporina si lega agli eritrociti, potrebbe esistere la possibilità di un'interazione con altri medicinali. Qualora l'eritropoietina venga somministrata in concomitanza con la ciclosporina, i livelli ematici di ciclosporina devono essere monitorati e la dose di questo medicinale va corretta in base all'aumento del valore di ematocrito.

Non esistono evidenze che indichino un'interazione tra epoetina alfa e G-CSF o GM-CSF relativamente alla differenziazione o proliferazione ematologica in campioni biotici tumorali *in vitro*.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

Non vi sono studi adeguati e ben controllati condotti su donne in gravidanza. Gli studi su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Non è noto se l'epoetina zeta esogena venga escreta nel latte materno. Di conseguenza, in linea generale l'eritropoietina deve essere usata durante la gravidanza e l'allattamento solo se i potenziali benefici superano i potenziali rischi per il feto.

Non sono disponibili dati riguardo agli effetti dell'epoetina zeta sulla fertilità.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Retacrit non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### Riassunto del profilo di sicurezza

I risultati di studi clinici con Retacrit sono in linea con il profilo di sicurezza di altre eritropoietine autorizzate. Sulla base dei risultati degli studi clinici con altre eritropoietine autorizzate, si prevede che circa l'8% dei pazienti trattati con eritropoietina sperimenti reazioni avverse. Eventi avversi nel corso del trattamento con eritropoietina si osservano soprattutto in pazienti con insufficienza renale cronica o neoplasie sottostanti e sono rappresentati principalmente da cefalea e da un aumento dose-dipendente della pressione arteriosa. Possono verificarsi crisi ipertensive con sintomi simili a un'encefalopatia. Si deve prestare attenzione a cefalee acute improvvise di tipo simil-emicranico, che possono essere un segnale di allarme.

In alcuni studi su pazienti adulti con insufficienza renale non ancora sottoposti a dialisi trattati con intervalli di somministrazione estesi è stata riportata la congestione del tratto respiratorio, che include eventi di congestione del tratto superiore, congestione nasale e nasofaringite.

In pazienti trattati con agenti eritropoietici, sono stati osservati eventi trombotici/vascolari come ischemia miocardica, infarto miocardico, accidenti cerebrovascolari (emorragia cerebrale e infarto cerebrale), attacchi ischemici transitori, trombosi venosa profonda, trombosi arteriosa, embolia polmonare, aneurisma, trombosi retinica, coagulazione nel rene artificiale.

È stata osservata eritroblastopenia (PRCA) mediata da anticorpi dopo mesi o anni di trattamento con epoetina alfa. Nella maggior parte di questi pazienti sono stati osservati anticorpi diretti contro le eritropoietine (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

## Tabulato degli eventi avversi

In questo paragrafo vengono definite le frequenze degli eventi avversi come: Molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); non comune (da  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raro (da  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere calcolata sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli eventi avversi sono presentati in ordine decrescente di gravità.

La frequenza può variare a seconda dell'indicazione.

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazione avversa</b>
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto raro	Trombocitosi (vedere paragrafo 4.4)
	Frequenza non nota	Eritroblastopenia mediata da anticorpi anti-eritropoietina (PRCA)
Disturbi del sistema immunitario	Raro	Reazioni di ipersensibilità
	Molto raro	Reazione anafilattica
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Capogiro (pazienti con insufficienza renale cronica)
		Cefalea (pazienti oncologici)
	Comune	Ictus
		Capogiro (pazienti oncologici)
	Non comune	Cefalea (pazienti con insufficienza renale cronica)
		Emorragia cerebrale
	Frequenza non nota	Infarto cerebrale
		Encefalopatia ipertensiva
		Attacchi ischemici transitori
Patologie dell'occhio	Frequenza non nota	Trombosi retinica
Patologie cardiache	Frequenza non nota	Infarto del miocardio
		Ischemia miocardica
Patologie vascolari	Comune	Trombosi venosa profonda (pazienti oncologici)
		Ipertensione
	Frequenza non nota	Aneurismi
		Trombosi arteriosa
		Trombosi venosa profonda (pazienti con insufficienza renale cronica)
		Crisi ipertensiva
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Embolia polmonare (pazienti oncologici)
	Non comune	Congestione del tratto respiratorio
	Frequenza non nota	Embolia polmonare (pazienti con insufficienza renale cronica)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Eruzione cutanea aspecifica
	Molto raro	Angioedema
	Frequenza non nota	Prurito
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune	Dolore alle articolazioni (pazienti con insufficienza renale cronica)
	Comune	Dolore alle articolazioni (pazienti oncologici)

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Malattia "simil-influenzale" (pazienti con insufficienza renale cronica)
		Sensazione di debolezza (pazienti con insufficienza renale cronica)
		Stanchezza (pazienti con insufficienza renale cronica)
	Comune	Malattia "simil-influenzale" (pazienti oncologici)
		Sensazione di debolezza (pazienti oncologici)
		Stanchezza (pazienti oncologici)
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Comune	Coagulazione nel rene artificiale

#### Descrizione delle reazioni avverse

##### Pazienti emodializzati adulti e pediatrici, pazienti adulti sottoposti a dialisi peritoneali e pazienti adulti con insufficienza renale non ancora dializzati

La reazione avversa più frequente nell'ambito del trattamento con epoetina alfa è l'aumento dose-dipendente della pressione arteriosa o il peggioramento dell'ipertensione preesistente. Tale aumento della pressione arteriosa può essere trattato farmacologicamente. Inoltre, si raccomanda il monitoraggio della pressione arteriosa, in particolare all'inizio della terapia. Le reazioni seguenti si sono verificate anche in casi isolati di pazienti con pressione arteriosa normale o bassa: crisi ipertensive con sintomi simili a un'encefalopatia (cefalea e stato confusionale) e convulsioni tonico-cloniche generalizzate, con necessità di intervento medico immediato e trattamento intensivo. Si deve prestare particolare attenzione a cefalee acute improvvise di tipo simil-emicranico, che possono essere un segnale di allarme.

Possono verificarsi trombosi dello shunt, particolarmente in pazienti con tendenza all'ipotensione o con complicazioni a livello delle fistole artero-venose (stenosi, aneurismi ecc.). In questi pazienti si raccomandano la revisione precoce dello shunt e una profilassi antitrombotica, ad esempio con acido acetilsalicilico.

##### Pazienti oncologici adulti in chemioterapia con anemia sintomatica

Nei pazienti trattati con epoetina alfa può verificarsi ipertensione. Di conseguenza, si deve effettuare uno stretto monitoraggio dell'emoglobina e della pressione arteriosa.

Nei pazienti trattati con agenti eritropoietici è stato osservato un aumento dell'incidenza di eventi trombotici vascolari (vedere paragrafo 4.4 e paragrafo 4.8 – Considerazioni generali).

##### Pazienti candidati a interventi chirurgici

Indipendentemente dal trattamento con eritropoietina, nei pazienti chirurgici con patologia cardiovascolare sottostante possono verificarsi eventi tromboembolici a seguito di flebotomie ripetute. Pertanto, tali pazienti vanno sottoposti di routine alla sostituzione del volume di sangue prelevato.

Nei pazienti con emoglobina al basale > 13 g/dl, non può essere esclusa la possibilità che il trattamento con Retacrit possa essere associato ad un rischio aumentato di eventi trombotici/vascolari post-operatori.



### Pazienti adulti con MDS a rischio basso o intermedio-1

Nello studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, multicentrico 4 (4,7%) soggetti hanno manifestato eventi tromboembolici vascolari (TVE) (morte improvvisa, ictus ischemico, embolia e flebite). Tutti gli eventi TVE si sono verificati nel gruppo trattato con epoetina alfa e nelle prime 24 settimane dello studio. Sono stati confermati tre eventi TVE mentre nel caso restante (morte improvvisa), l'evento tromboembolico non è stato confermato. Due soggetti presentavano fattori di rischio significativi (fibrillazione atriale, insufficienza cardiaca e tromboflebiti).

### Reazioni avverse cutanee severe

In associazione al trattamento con epoetina, sono state segnalate reazioni avverse cutanee severe (SCAR), incluse la sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e la necrolisi tossica epidermica (TEN), che possono essere fatali o rappresentare un rischio per la vita (vedere paragrafo 4.4).

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

## **4.9 Sovradosaggio**

La finestra terapeutica dell'eritropoietina è molto ampia. Il sovradosaggio di eritropoietina può produrre effetti che sono estensioni degli effetti farmacologici dell'ormone. Se si manifestano livelli eccessivamente elevati di emoglobina è possibile praticare una flebotomia. Se necessario, vanno fornite ulteriori cure di supporto.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Altri antianemici, eritropoietina  
Codice ATC: B03XA01

Retacrit è un medicinale biosimilare. Informazioni dettagliate sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali <http://www.ema.europa.eu>

### Effetti farmacodinamici

L'eritropoietina è una glicoproteina che, in quanto fattore stimolante la mitosi e ormone di differenziazione, stimola la produzione di eritrociti dai precursori del compartimento staminale.

Il peso molecolare apparente dell'eritropoietina è di 32.000-40.000 dalton. La frazione proteica della molecola costituisce circa il 58% del suo peso molecolare totale ed è composta da 165 aminoacidi. Le quattro catene di carboidrati sono legate alla proteina da tre legami N-glicosidici e un legame O-glicosidico. Dal punto di vista della sequenza aminoacidica e nella composizione dei carboidrati, l'epoetina zeta è identica all'eritropoietina umana endogena isolata dalle urine di pazienti anemici.

L'efficacia biologica dell'eritropoietina è stata dimostrata in vari modelli animali *in vivo* (ratti normali e anemici, topi policitemici). Dopo somministrazione di eritropoietina la conta eritrocitaria, i valori di emoglobina e la conta reticolocitaria aumentano insieme alla velocità di incorporazione del <sup>59</sup>Fe.

Nei test *in vitro* (coltura di cellule spleniche di topo), dopo incubazione con eritropoietina si è osservato un incremento dell'incorporazione di <sup>3</sup>H-timidina nelle cellule eritroidi nucleate della milza.

Tramite colture cellulari di midollo osseo umano si è potuto dimostrare che l'eritropoietina stimola in modo specifico l'eritropoiesi senza alterare la leucopoiesi. Non è stata osservata alcuna attività citotossica dell'eritropoietina sulle cellule di midollo osseo.

Analogamente ad altri fattori di crescita ematopoietica, l'eritropoietina ha dimostrato *in vitro* di possedere proprietà di stimolazione delle cellule endoteliali umane.

#### Pazienti adulti con insufficienza renale non ancora sottoposti a dialisi

In 2 studi con intervallo di somministrazione esteso di eritropoietina (3 volte alla settimana, una volta alla settimana, una volta ogni 2 settimane e una volta ogni 4 settimane) alcuni pazienti con intervalli di dose più estesi non hanno mantenuto livelli di emoglobina adeguati e hanno raggiunto i requisiti per l'interruzione definiti dal valore di emoglobina previsti dal protocollo (0% nella somministrazione 1 volta alla settimana, 3,7% nella somministrazione una volta ogni due settimane e 3,3% nei gruppi una volta ogni 4 settimane).

#### Efficacia clinica e sicurezza

Tre studi controllati con placebo hanno coinvolto 721 pazienti oncologici in trattamento chemioterapico senza platino, di cui 389 con neoplasie ematologiche (221 con mieloma multiplo, 144 con linfoma non-Hodgkin e 24 con neoplasie ematologiche di altra natura) e 332 con tumori solidi (172 mammario, 64 ginecologico, 23 polmonare, 22 prostatico, 21 gastrointestinale e 30 di altro tipo). Due ampi studi in aperto hanno coinvolto 2.697 pazienti oncologici in trattamento chemioterapico senza platino, di cui 1.895 con tumori solidi (683 mammario, 260 polmonare, 174 ginecologico, 300 gastrointestinale e 478 di altro tipo) e 802 con neoplasie ematologiche.

In uno studio prospettico randomizzato, controllato in doppio cieco con placebo e condotto su 375 pazienti anemici affetti da diverse neoplasie non mieloidi e in trattamento chemioterapico senza platino, è stata evidenziata una significativa riduzione delle sequele associate all'anemia (come affaticamento, astenia e riduzione dell'attività), misurate dai seguenti strumenti di valutazione: la scala di valutazione generale FACT-An (Functional Assessment of Cancer Therapy-Anaemia), la scala di valutazione dell'affaticamento FACT-An e la Cancer Linear Analogue Scale (CLAS). Altri due studi randomizzati e controllati con placebo, condotti su un numero inferiore di pazienti, non sono riusciti a dimostrare un miglioramento significativo nei parametri della qualità di vita valutati rispettivamente con la scala EORTC-QLQ-C30 e con la CLAS.

L'eritropoietina è un fattore di crescita che stimola principalmente la produzione di eritrociti. I recettori per l'eritropoietina possono esprimersi sulla superficie di cellule tumorali di vario tipo.

La sopravvivenza e la progressione tumorale sono state analizzate in cinque ampi studi controllati, che includevano un totale di 2.833 pazienti, di cui quattro studi in doppio cieco e controllati con placebo e uno studio in aperto. In questi studi sono stati arruolati pazienti che erano in trattamento con chemioterapia (due studi) oppure popolazioni di pazienti nei quali gli agenti stimolanti l'eritropoiesi non sono indicati: pazienti oncologici con anemia non sottoposti a chemioterapia e pazienti con cancro del distretto testa-collo, sottoposti a radioterapia. In due studi, la concentrazione emoglobinica target è stata > 13 g/dl; negli studi rimanenti è stata di 12-14 g/dl. Nello studio in aperto non è stata riscontrata alcuna differenza nella sopravvivenza globale fra i pazienti trattati con eritropoietina umana ricombinante rispetto ai controlli. Nei quattro studi controllati con placebo, il rapporto di rischio (*hazard ratio*) per la sopravvivenza generale era compreso tra 1,25 e 2,47, a favore dei controlli. Rispetto ai controlli, in questi studi è stato osservato un aumento della mortalità statisticamente significativo, costante e inspiegabile, nei pazienti con anemia associata a diverse comuni neoplasie maligne e trattati con eritropoietina umana ricombinante. Non è stato possibile spiegare in modo soddisfacente l'outcome di sopravvivenza globale degli studi mediante le differenze di incidenza di trombosi e complicazioni associate nei soggetti trattati con eritropoietina umana ricombinante e nei soggetti del gruppo di controllo.

È stata effettuata anche una revisione sistematica, su oltre 9.000 pazienti oncologici partecipanti a 57 studi clinici. La meta-analisi dei dati di sopravvivenza generale ha fornito un rapporto di rischio stimato di 1,08 in favore dei controlli (IC 95%: 0,99; 1,18; 42 studi e 8.167 pazienti). Nei pazienti trattati con eritropoietina umana ricombinante è stato osservato un aumento del rischio relativo di eventi tromboembolici (RR 1,67, IC 95%: 1,35; 2,06; 35 studi e 6.769 pazienti). Esiste un aumento del rischio di eventi tromboembolici nei pazienti oncologici trattati con eritropoietina umana ricombinante e non può essere escluso un effetto negativo sulla sopravvivenza generale. Non è noto in quale misura questi dati siano attribuibili alla somministrazione di eritropoietina umana ricombinante a pazienti oncologici in trattamento chemioterapico per ottenere concentrazioni emoglobiniche inferiori a 13 g/dl, in quanto solo pochi pazienti con le caratteristiche descritte sono stati inclusi nei dati oggetto della revisione.

È stata eseguita anche un'analisi dei dati sul singolo paziente su oltre 13.900 pazienti oncologici (chemio-radio-, chemioradio-, o nessuna terapia) che hanno partecipato a 53 studi clinici controllati con diverse epoetine. La meta-analisi dei dati di sopravvivenza complessiva ha generato una stima del punto di rapporto di rischio di 1,06 a favore dei controlli (IC 95%: 1,00; 1,12; 53 lavori e 13.933 pazienti) e per i pazienti oncologici in trattamento con chemioterapici, il rapporto di rischio della sopravvivenza complessiva è stato di 1,04 (IC 95%: 0,97; 1,11; 38 lavori e 10.441 pazienti). La meta-analisi supporta anche un consistente e significativo aumento del rischio relativo di eventi tromboembolici in pazienti oncologici trattati con eritropoietina umana ricombinata (vedere paragrafo 4.4).

In uno studio randomizzato, in doppio cieco controllato con placebo su 4.038 pazienti con IRC non dializzati con diabete tipo 2 e valori di emoglobina  $\leq 11$  g/dl, i pazienti sono stati trattati o con darbepoetina alfa per raggiungere livelli di emoglobina di 13 g/dl oppure con placebo (vedere paragrafo 4.4). Lo studio non ha soddisfatto nessuno degli obiettivi primari nel dimostrare di ridurre il rischio di mortalità correlata, di morbilità cardiovascolare, e di sviluppo di malattia renale all'ultimo stadio (ESRD). Le analisi dei singoli componenti degli endpoint compositi ha evidenziato un HR (95% IC): decesso 1,05 (0,92; 1,21), ictus 1,92 (1,38; 2,68), insufficienza cardiaca congestizia (CHF) 0,89 (0,74; 1,08), infarto del miocardio (MI) 0,96 (0,75; 1,23), ospedalizzazione per ischemia miocardica 0,84 (0,55; 1,27), ESRD 1,02 (0,87; 1,18).

Sono state eseguite analisi aggregate di dati post-hoc relativi a studi clinici con ESA condotti in pazienti con IRC (in dialisi, non in dialisi, con o senza diabete). È stata osservata una tendenza all'incremento delle stime di rischio di mortalità per tutte le cause e di eventi cardiovascolari e cerebrovascolari associata alle dosi cumulative di ESA più elevate indipendentemente dallo stato del diabete o della dialisi (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

#### Trattamento di pazienti adulti con MDS a rischio basso o intermedio-1

Uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, multicentrico ha valutato l'efficacia e la sicurezza dell'epoetina alfa in soggetti anemici adulti affetti da MDS a rischio basso o intermedio-1.

I soggetti sono stati stratificati in base al livello di eritropoietina sierica (sEPO) e allo stato trasfusionale precedente lo screening. Le principali caratteristiche al basale per lo strato  $<200$  mU/ml sono mostrate nella tabella seguente.

<b>Caratteristiche basali dei soggetti con livelli di sEPO &lt;200 mU/ml allo screening</b>		
	Randomizzato	
	Epoetina alfa	Placebo
Totale (N) <sup>b</sup>	85 <sup>a</sup>	45
sEPO allo screening <200 mU/ml (N)	71	39
Emoglobina (g/l)		
N	71	39
Media	92,1 (8,57)	92,1 (8,51)
Mediana	94,0	96,0
Range	(71, 109)	(69, 105)
IC 95% per la media	(90,1; 94,1)	(89,3; 94,9)
Trasfusioni precedenti		
N	71	39
Sì	31 (43,7%)	17 (43,6%)
≤2 unità RBC	16 (51,6%)	9 (52,9%)
>2 e ≤4 unità RBC	14 (45,2%)	8 (47,1%)
>4 unità RBC	1 (3,2%)	0
No	40 (56,3%)	22 (56,4%)
<sup>a</sup> un soggetto non aveva dati sul sEPO		
<sup>b</sup> nella fascia ≥200 mU/ml erano presenti 13 soggetti nel gruppo epoetina alfa e 6 soggetti nel gruppo placebo		

La risposta eritroide è stata definita secondo i criteri dell'International Working Group (IWG) 2006 come incremento dell'emoglobina  $\geq 1,5$  g/dl rispetto al valore basale o come riduzione di unità di emazie trasfuse a partire da un numero assoluto di almeno 4 unità ogni 8 settimane rispetto alle 8 settimane precedenti l'inizio del trattamento e una durata della risposta di almeno 8 settimane.

La risposta eritroide, nel corso delle prime 24 settimane dello studio, è stata riscontrata in 27/85 (31,8%) dei soggetti nel gruppo trattato con epoetina alfa rispetto a 2/45 (4,4%) dei soggetti del gruppo placebo ( $p < 0,001$ ). Durante la screening, tutti i soggetti rispondenti sono risultati appartenenti alla fascia con sEPO <200 mU/ml.

In questa fascia, 20/40 (50%) soggetti, non sottoposti a precedenti trasfusioni, hanno manifestato una risposta eritroide durante le prime 24 settimane, rispetto a 7/31 (22,6%) soggetti, sottoposti a trasfusioni precedenti (due soggetti sottoposti a precedente trasfusione hanno raggiunto l'endpoint primario basato sulla riduzione delle unità di emazie trasfuse da un numero assoluto di almeno 4 unità ogni 8 settimane rispetto alle 8 settimane prima dell'inizio del trattamento).

Il tempo mediano del valore basale alla prima trasfusione è risultato statisticamente più lungo nel gruppo epoetina alfa rispetto al gruppo placebo (49 vs. 37 giorni;  $p = 0,046$ ). Dopo 4 settimane di trattamento, il tempo alla prima trasfusione è aumentato ulteriormente nel gruppo epoetina alfa (142 vs. 50 giorni,  $p = 0,007$ ). La percentuale di soggetti sottoposti a trasfusione nel gruppo epoetina alfa è diminuita dal 51,8% nelle 8 settimane precedenti il trattamento al 24,7% fra le settimane 16 e 24, rispetto al gruppo placebo che ha subito un aumento nel tasso di trasfusione dal 48,9% al 54,1% negli stessi periodi.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Via di somministrazione endovenosa

La misurazione di eritropoietina dopo ripetute somministrazioni per endovena ha evidenziato un'emivita di circa 4 ore in volontari sani e un'emivita leggermente più lunga in pazienti con insufficienza renale (circa 5 ore). Nei bambini è stata riferita un'emivita di circa 6 ore.

### Via di somministrazione sottocutanea

In seguito a iniezione sottocutanea i livelli sierici di eritropoietina risultano molto inferiori rispetto ai livelli raggiunti per via endovenosa, aumentano lentamente e raggiungono un picco nel periodo compreso fra le 12 e le 18 ore successive alla somministrazione. Tale picco è sempre molto al di sotto

di quello raggiunto per via endovenosa (circa 1/20).

Non si verificano fenomeni di accumulo: le concentrazioni rimangono identiche, siano che vengano rilevate 24 ore dopo la prima iniezione o 24 ore dopo l'ultima iniezione.

L'emivita è difficilmente valutabile in caso di somministrazione sottocutanea e viene stimata in circa 24 ore. La biodisponibilità di eritropoietina iniettabile per via sottocutanea è molto inferiore rispetto al prodotto medicinale somministrato per via endovenosa: circa il 20%.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

In alcuni studi tossicologici preclinici condotti su cani e ratti, ma non su scimmie, la terapia con eritropoietina è stata associata a fibrosi subclinica del midollo osseo (la fibrosi del midollo osseo è una complicanza nota dell'insufficienza renale cronica nell'uomo e può essere correlata a iperparatiroidismo secondario o a fattori ignoti). In uno studio condotto su pazienti emodializzati e trattati con eritropoietina per 3 anni, l'incidenza di fibrosi del midollo osseo non è risultata in aumento rispetto a un gruppo corrispondente di pazienti di controllo dializzati ma non trattati con eritropoietina).

Studi condotti su animali hanno dimostrato che l'eritropoietina diminuisce il peso corporeo fetale, ritarda il processo di ossificazione e aumenta la mortalità fetale se somministrata a dosi settimanali pari a circa 20 volte quelle raccomandate per l'uomo. Queste alterazioni sono interpretate come secondarie al ridotto incremento del peso corporeo materno.

L'eritropoietina non ha mostrato nessuna attività nei test di mutagenicità su colture batteriche e cellulari di mammifero e *in vivo* in un test del micronucleo nel topo. Non sono stati condotti studi di carcinogenesi a lungo termine. Esistono dati contrastanti in letteratura riguardo all'eventualità che l'eritropoietina svolga un ruolo di rilievo nella proliferazione di cellule tumorali. Questi dati si basano su risultati ottenuti *in vitro* da campioni di tessuto tumorale umano; tuttavia, la loro portata in ambito clinico non è chiara.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Sodio fosfato dibasico diidrato  
Sodio fosfato monobasico diidrato  
Sodio cloruro  
Calcio cloruro diidrato  
Polisorbato 20  
Glicina  
Leucina  
Isoleucina  
Treonina  
Acido glutammico  
Fenilalanina  
Acqua per soluzioni iniettabili  
Sodio idrossido (per regolare il pH)  
Acido cloridrico (per regolare il pH)

### **6.2 Incompatibilità**

In assenza di studi di incompatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti.

### 6.3 Periodo di validità

30 mesi

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare.  
Tenere la siringa preriempita nella confezione esterna per proteggere il medicinale dalla luce.

Durante l'uso ambulatoriale, il paziente può togliere il prodotto dal frigorifero e conservarlo a temperatura ambiente (non superiore ai 25°C) per un singolo periodo di 3 giorni al massimo.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

#### Retacrit 1.000 UI/0,3 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita

Siringa preriempita in vetro di tipo I con ago fisso in acciaio e tappo dello stantuffo rivestito in PTFE con o senza dispositivo di protezione dell'ago oppure con ago needle-trap.

Ogni siringa preriempita contiene 0,3 ml di soluzione.

Una confezione contiene 1 o 6 siringhe preriempite.

#### Retacrit 2.000 UI/0,6 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita

Siringa preriempita in vetro di tipo I con ago fisso in acciaio e tappo dello stantuffo rivestito in PTFE con o senza dispositivo di protezione dell'ago oppure con ago needle-trap.

Ogni siringa preriempita contiene 0,6 ml di soluzione.

Una confezione contiene 1 o 6 siringhe preriempite.

#### Retacrit 3.000 UI/0,9 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita

Siringa preriempita in vetro di tipo I con ago fisso in acciaio e tappo dello stantuffo rivestito in PTFE con o senza dispositivo di protezione dell'ago oppure con ago needle-trap.

Ogni siringa preriempita contiene 0,9 ml di soluzione.

Una confezione contiene 1 o 6 siringhe preriempite.

#### Retacrit 4.000 UI/0,4 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita

Siringa preriempita in vetro di tipo I con ago fisso in acciaio e tappo dello stantuffo rivestito in PTFE con o senza dispositivo di protezione dell'ago oppure con ago needle-trap.

Ogni siringa preriempita contiene 0,4 ml di soluzione.

Una confezione contiene 1 o 6 siringhe preriempite.

#### Retacrit 5.000 UI/0,5 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita

Siringa preriempita in vetro di tipo I con ago fisso in acciaio e tappo dello stantuffo rivestito in PTFE con o senza dispositivo di protezione dell'ago oppure con ago needle-trap.

Ogni siringa preriempita contiene 0,5 ml di soluzione.

Una confezione contiene 1 o 6 siringhe preriempite.

#### Retacrit 6.000 UI/0,6 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita

Siringa preriempita in vetro di tipo I con ago fisso in acciaio e tappo dello stantuffo rivestito in PTFE con o senza dispositivo di protezione dell'ago oppure con ago needle-trap.

Ogni siringa preriempita contiene 0,6 ml di soluzione.

Una confezione contiene 1 o 6 siringhe preriempite.

#### Retacrit 8.000 UI/0,8 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita

Siringa preriempita in vetro di tipo I con ago fisso in acciaio e tappo dello stantuffo rivestito in PTFE con o senza dispositivo di protezione dell'ago oppure con ago needle-trap.

Ogni siringa preriempita contiene 0,8 ml di soluzione.

Una confezione contiene 1 o 6 siringhe preriempite.

#### Retacrit 10.000IU/1 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita

Siringa preriempita in vetro di tipo I con ago fisso in acciaio e tappo dello stantuffo rivestito in PTFE con o senza dispositivo di protezione dell'ago oppure con ago needle-trap.

Ogni siringa preriempita contiene 1 ml di soluzione.

Una confezione contiene 1 o 6 siringhe preriempite.

#### Retacrit 20.000 UI/0,5 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita

Siringa preriempita in vetro di tipo I con ago fisso in acciaio e tappo dello stantuffo rivestito in PTFE con o senza dispositivo di protezione dell'ago oppure con ago needle-trap.

Ogni siringa preriempita contiene 0,5 ml di soluzione.

Una confezione contiene 1, 4 o 6 siringhe preriempite.

Le confezioni multiple contengono 6 (6 confezione da 1) siringhe preriempite

#### Retacrit 30.000 UI/0,75 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita

Siringa preriempita in vetro di tipo I con ago fisso in acciaio e tappo dello stantuffo rivestito in PTFE con o senza dispositivo di protezione dell'ago oppure con ago needle-trap.

Ogni siringa preriempita contiene 0,75 ml di soluzione.

Una confezione contiene 1, 4 o 6 siringhe preriempite.

Le confezioni multiple contengono 4 (4 confezione da 1) siringhe preriempite

#### Retacrit 40.000 UI/1 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita

1 ml di soluzione in siringa preriempita in vetro di tipo I con ago fisso in acciaio e tappo dello stantuffo rivestito in PTFE con o senza dispositivo di protezione dell'ago oppure con ago needle-trap.

Ogni siringa preriempita contiene 1 ml di soluzione.

Una confezione contiene 1, 4 o 6 siringhe preriempite.

Le confezioni multiple contengono 4 (4 confezione da 1) siringhe preriempite

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Istruzioni per la manipolazione di Retacrit:

1. Dopo avere estratto una siringa dal blister, controllare che la soluzione sia limpida, incolore e praticamente priva di particelle visibili.
2. Rimuovere il copriago e fare fuoriuscire l'aria da ago e siringa tenendo la siringa in posizione verticale e spingendo delicatamente lo stantuffo verso l'alto.
3. La siringa è pronta per l'uso.

Retacrit non deve essere utilizzato se si verifica una delle seguenti condizioni:

- il blister è aperto o comunque danneggiato;
- la soluzione non è incolore o contiene particelle visibili in sospensione;
- c'è stata una fuoriuscita di liquido dalla siringa preriempita o all'interno del blister ancora sigillato è visibile della condensa;
- il medicinale è stato accidentalmente congelato.

Questo medicinale è destinato esclusivamente per un uso singolo.

Non agitare.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Hospira UK Limited  
Horizon  
Honey Lane  
Hurley  
Maidenhead  
SL6 6RJ  
Regno Unito

## 8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

### Retacrit 1.000 UI/0,3 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita

EU/1/07/431/001 1 siringa preriempita  
EU/1/07/431/002 6 siringhe preriempite  
EU/1/07/431/026 1 siringa preriempita con protezione dell'ago  
EU/1/07/431/027 6 siringhe preriempite con protezione dell'ago  
EU/1/07/431/054 1 siringa preriempita con needle-trap  
EU/1/07/431/055 6 siringhe preriempite con needle-trap

### Retacrit 2.000 UI/0,6ml soluzione iniettabile in siringa preriempita

EU/1/07/431/003 1 siringa preriempita  
EU/1/07/431/004 6 siringhe preriempite  
EU/1/07/431/028 1 siringa preriempita con protezione dell'ago  
EU/1/07/431/029 6 siringhe preriempite con protezione dell'ago  
EU/1/07/431/056 1 siringa preriempita con needle-trap  
EU/1/07/431/057 6 siringhe preriempite con needle-trap

### Retacrit 3.000 UI/0,9ml soluzione iniettabile in siringa preriempita

EU/1/07/431/005 1 siringa preriempita  
EU/1/07/431/006 6 siringhe preriempite  
EU/1/07/431/030 1 siringa preriempita con protezione dell'ago  
EU/1/07/431/031 6 siringhe preriempite con protezione dell'ago  
EU/1/07/431/058 1 siringa preriempita con needle-trap  
EU/1/07/431/059 6 siringhe preriempite con needle-trap

### Retacrit 4.000 UI/0,4ml soluzione iniettabile 1 siringa preriempita

EU/1/07/431/007 1 siringa preriempita  
EU/1/07/431/008 6 siringhe preriempite  
EU/1/07/431/032 1 siringa preriempita con protezione dell'ago  
EU/1/07/431/033 6 siringhe preriempite con protezione dell'ago  
EU/1/07/431/060 1 siringa preriempita con needle-trap  
EU/1/07/431/061 6 siringhe preriempite con needle-trap

### Retacrit 5.000 UI/0,5ml soluzione iniettabile in siringa preriempita

EU/1/07/431/009 1 siringa preriempita  
EU/1/07/431/010 6 siringhe preriempite  
EU/1/07/431/034 1 siringa preriempita with needle guard  
EU/1/07/431/035 6 siringhe preriempite con protezione dell'ago  
EU/1/07/431/062 1 siringa preriempita con needle-trap  
EU/1/07/431/063 6 siringhe preriempite con needle-trap

### Retacrit 6.000 UI/0,6ml soluzione iniettabile in siringa preriempita

EU/1/07/431/011 1 siringa preriempita  
EU/1/07/431/012 6 siringhe preriempite  
EU/1/07/431/036 1 siringa preriempita con protezione dell'ago



EU/1/07/431/037 6 siringhe preriempite con protezione dell'ago  
EU/1/07/431/064 1 pre-filled syringe con needle-trap  
EU/1/07/431/065 6 siringhe preriempite con needle-trap

Retacrit 8.000 UI/0,8ml soluzione iniettabile in siringa preriempita

EU/1/07/431/013 1 siringa preriempita  
EU/1/07/431/014 6 siringhe preriempite  
EU/1/07/431/038 1 siringa preriempita con protezione dell'ago  
EU/1/07/431/039 6 siringhe preriempite con protezione dell'ago  
EU/1/07/431/066 1 siringa preriempita con needle-trap  
EU/1/07/431/067 6 siringhe preriempite con needle-trap

Retacrit 10.000 UI/1ml soluzione iniettabile in siringa preriempita

EU/1/07/431/015 1 siringa preriempita  
EU/1/07/431/016 6 siringhe preriempite  
EU/1/07/431/040 1 siringa preriempita con protezione dell'ago  
EU/1/07/431/041 6 siringhe preriempite con protezione dell'ago  
EU/1/07/431/068 1 siringa preriempita con needle-trap  
EU/1/07/431/069 6 siringhe preriempite con needle-trap

Retacrit 20.000 UI/0,5ml soluzione iniettabile in siringa preriempita

EU/1/07/431/017 1 siringa preriempita  
EU/1/07/431/020 4 siringhe preriempite  
EU/1/07/431/021 6 siringhe preriempite  
EU/1/07/431/042 1 siringa preriempita con protezione dell'ago  
EU/1/07/431/045 4 siringhe preriempite con protezione dell'ago  
EU/1/07/431/046 6 siringhe preriempite con protezione dell'ago  
EU/1/07/431/051 6 (6 x 1) siringhe preriempite (confezione multipla)  
EU/1/07/431/070 1 siringa preriempita con needle-trap  
EU/1/07/431/071 4 siringhe preriempite con needle-trap  
EU/1/07/431/072 6 siringhe preriempite con needle-trap

Retacrit 30.000 UI/0,75ml soluzione iniettabile in siringa preriempita

EU/1/07/431/018 1 siringa preriempita  
EU/1/07/431/022 4 siringhe preriempite  
EU/1/07/431/023 6 siringhe preriempite  
EU/1/07/431/043 1 siringa preriempita con protezione dell'ago  
EU/1/07/431/047 4 siringhe preriempite con protezione dell'ago  
EU/1/07/431/048 6 siringhe preriempite con protezione dell'ago  
EU/1/07/431/052 4 (4 x 1) siringhe preriempite (confezione multipla)  
EU/1/07/431/073 1 siringa preriempita con needle-trap  
EU/1/07/431/074 4 siringhe preriempite con needle-trap  
EU/1/07/431/075 6 siringhe preriempite con needle-trap

Retacrit 40.000 UI/1 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita

EU/1/07/431/019 1 siringa preriempita  
EU/1/07/431/024 4 siringhe preriempite  
EU/1/07/431/025 6 siringhe preriempite  
EU/1/07/431/044 1 siringa preriempita con protezione dell'ago  
EU/1/07/431/049 4 siringhe preriempite con protezione dell'ago  
EU/1/07/431/050 6 siringhe preriempite con protezione dell'ago  
EU/1/07/431/053 4 (4 x 1) siringhe preriempite (confezione multipla)  
EU/1/07/431/076 1 siringhe preriempite con protezione dell'ago needle-trap  
EU/1/07/431/077 4 siringhe preriempite con protezione dell'ago needle-trap  
EU/1/07/431/078 6 siringhe preriempite con protezione dell'ago needle-trap

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data di prima autorizzazione: 18 dicembre 2007

Data dell'ultimo rinnovo: 15 novembre 2012

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

Agenzia Italiana del Farmaco

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E  
PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI  
LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI  
UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI  
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN  
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA  
L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**

### Nome ed indirizzo del produttore del principio attivo biologico

Norbitec GmbH  
Pinnauallee 4  
D-25436 Uetersen  
Germania

### Nome ed indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

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

HOSPIRA Enterprises B.V.  
Randstad 22-11  
1316 BN Almere  
Paesi Bassi

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (Vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2.).

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

### **• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti definiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web europeo dei medicinali

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

### **• Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel Modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo

beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

Agenzia Italiana del Farmaco