

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Epoetin alfa HEXAL 1.000 IE/0,5 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Epoetin alfa HEXAL 2.000 IE/1 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Epoetin alfa HEXAL 3.000 IE/0,3 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Epoetin alfa HEXAL 4.000 IE/0,4 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Epoetin alfa HEXAL 5.000 IE/0,5 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Epoetin alfa HEXAL 6.000 IE/0,6 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Epoetin alfa HEXAL 7.000 IE/0,7 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Epoetin alfa HEXAL 8.000 IE/0,8 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Epoetin alfa HEXAL 9.000 IE/0,9 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Epoetin alfa HEXAL 10.000 IE/1 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Epoetin alfa HEXAL 20.000 IE/0,5 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Epoetin alfa HEXAL 30.000 IE/0,75 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Epoetin alfa HEXAL 40.000 IE/1 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Epoetin alfa HEXAL 1.000 IE/0,5 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Elke ml oplossing bevat 2.000 IE epoëtine alfa* wat overeenkomt met 16,8 microgram per ml.
Een voorgevulde spuit van 0,5 ml bevat 1.000 internationale eenheden (IE) wat overeenkomt met 8,4 microgram epoëtine alfa. *

Epoetin alfa HEXAL 2.000 IE/1 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Elke ml oplossing bevat 2.000 IE epoëtine alfa* wat overeenkomt met 16,8 microgram per ml.
Een voorgevulde spuit van 1 ml bevat 2.000 internationale eenheden (IE) wat overeenkomt met 16,8 microgram epoëtine alfa. *

Epoetin alfa HEXAL 3.000 IE/0,3 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Elke ml oplossing bevat 10.000 IE epoëtine alfa* wat overeenkomt met 84,0 microgram per ml.
Een voorgevulde spuit van 0,3 ml bevat 3.000 internationale eenheden (IE) wat overeenkomt met 25,2 microgram epoëtine alfa. *

Epoetin alfa HEXAL 4.000 IE/0,4 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Elke ml oplossing bevat 10.000 IE epoëtine alfa* wat overeenkomt met 84,0 microgram per ml.
Een voorgevulde spuit van 0,4 ml bevat 4.000 internationale eenheden (IE) wat overeenkomt met 33,6 microgram epoëtine alfa. *

Epoetin alfa HEXAL 5.000 IE/0,5 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Elke ml oplossing bevat 10.000 IE epoëtine alfa* wat overeenkomt met 84,0 microgram per ml.
Een voorgevulde spuit van 0,5 ml bevat 5.000 internationale eenheden (IE) wat overeenkomt met 42,0 microgram epoëtine alfa. *

Epoetin alfa HEXAL 6.000 IE/0,6 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Elke ml oplossing bevat 10.000 IE epoëtine alfa* wat overeenkomt met 84,0 microgram per ml.
Een voorgevulde spuit van 0,6 ml bevat 6.000 internationale eenheden (IE) wat overeenkomt met 50,4 microgram epoëtine alfa. *

Epoetin alfa HEXAL 7.000 IE/0,7 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Elke ml oplossing bevat 10.000 IE epoëtine alfa* wat overeenkomt met 84,0 microgram per ml.
Een voorgevulde spuit van 0,7 ml bevat 7.000 internationale eenheden (IE) wat overeenkomt met 58,8 microgram epoëtine alfa. *

Epoetin alfa HEXAL 8.000 IE/0,8 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Elke ml oplossing bevat 10.000 IE epoëtine alfa* wat overeenkomt met 84,0 microgram per ml.
Een voorgevulde spuit van 0,8 ml bevat 8.000 internationale eenheden (IE) wat overeenkomt met 67,2 microgram epoëtine alfa. *

Epoetin alfa HEXAL 9.000 IE/0,9 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Elke ml oplossing bevat 10,000 IE epoëtine alfa* wat overeenkomt met 84,0 microgram per ml.
Een voorgevulde spuit van 0,9 ml bevat 9.000 internationale eenheden (IE) wat overeenkomt met 75,6 microgram epoëtine alfa. *

Epoetin alfa HEXAL 10.000 IE/1 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Elke ml oplossing bevat 10,000 IE epoëtine alfa* wat overeenkomt met 84,0 microgram per ml.
Een voorgevulde spuit van 1 ml bevat 10.000 internationale eenheden (IE) wat overeenkomt met 84,0 microgram epoëtine alfa. *

Epoetin alfa HEXAL 20.000 IE/0,5 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Elke ml oplossing bevat 40.000 IE epoëtine alfa* wat overeenkomt met 336,0 microgram per ml.
Een voorgevulde spuit van 0,5 ml bevat 20.000 internationale eenheden (IE) wat overeenkomt met 168,0 microgram epoëtine alfa. *

Epoetin alfa HEXAL 30.000 IE/0,75 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Elke ml oplossing bevat 40.000 IE epoëtine alfa* wat overeenkomt met 336,0 microgram per ml.
Een voorgevulde spuit van 0,75 ml bevat 30.000 internationale eenheden (IE) wat overeenkomt met 252,0 microgram epoëtine alfa. *

Epoetin alfa HEXAL 40.000 IE/1 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Elke ml oplossing bevat 40.000 IE epoëtine alfa* wat overeenkomt met 336,0 microgram per ml.
Een voorgevulde spuit van 1 ml bevat 40.000 internationale eenheden (IE) wat overeenkomt met 336,0 microgram epoëtine alfa. *

* Geproduceerd met behulp van recombinant-DNA-technologie in ovariumcellen van de Chinese hamster (CHO-cellen).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, d.w.z. in wezen 'natriumvrij'.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit (injectievloeistof)
Heldere, kleurloze oplossing

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Epoetin alfa HEXAL is geïndiceerd voor de behandeling van symptomatische anemie gerelateerd aan chronisch nierfalen (CRF):

- bij volwassenen en kinderen in de leeftijd van 1 tot 18 jaar die hemodialyse ondergaan en bij volwassenen die peritoneale dialyse ondergaan (zie rubriek 4.4).
- bij volwassenen met nierinsufficiëntie die nog niet worden gedialyseerd voor de behandeling van ernstige anemie van renale oorsprong die met klinische symptomen gepaard gaat bij patiënten (zie rubriek 4.4).

Epoetin alfa HEXAL is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen die voor vaste tumoren, maligne lymfomen of multipel myeloom chemotherapie ondergaan en bij wie een verhoogd risico van een transfusie aanwezig is. Dit wordt aan de hand van de algemene toestand van de patiënt (bv. cardiovasculaire toestand, reeds bestaande anemie bij aanvang van de chemotherapie) beoordeeld voor de behandeling van anemie en vermindering van de noodzaak voor transfusie.

Epoetin alfa HEXAL is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen die een predonatieprogramma volgen voor het vergroten van de opbrengst van autoloog bloed. De behandeling mag alleen worden

gegeven aan patiënten met een matige anemie (hemoglobine [Hb] concentratiebereik van 10 tot 13 g/dl [6,2 tot 8,1 mmol/l], zonder ijzertekort), als bloedbesparende procedures niet beschikbaar of niet toereikend zijn en wanneer voor de geplande grote operatie een grote hoeveelheid bloed nodig is (4 of meer eenheden bloed voor vrouwen en 5 of meer eenheden voor mannen).

Epoetin alfa HEXAL is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen die geen ijzertekort hebben voorafgaand aan een grote electieve orthopedische ingreep, waarbij het risico op transfusiecomplicaties naar verwachting hoog is, om de blootstelling aan allogene bloedtransfusies te verminderen. Het gebruik moet worden beperkt tot patiënten met een matige anemie (bv. hemoglobineconcentratiebereik van 10 tot 13 g/dl of 6,2 tot 8,1 mmol/l) bij wie vooraf geen voorraad autoloog bloed is verzameld en bij wie het te verwachten bloedverlies matig is (900 tot 1.800 ml).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met Epoetin alfa HEXAL mag uitsluitend plaatsvinden onder toezicht van een arts met ervaring in de behandeling van patiënten met de hierboven vermelde indicaties.

Dosering

Alle andere oorzaken van anemie (ijzer-, folaat- of vitamine B₁₂-tekort, aluminiumintoxicatie, infectie of ontsteking, bloedverlies, hemolyse en beenmergfibrose van om het even welke oorsprong) moeten worden geëvalueerd en behandeld voordat met de behandeling met epoëtine alfa wordt gestart, en wanneer beslist wordt om de dosis te verhogen. Om een optimale respons op epoëtine alfa te verzekeren, moet de ijzervoorraad voldoende zijn en moet, indien nodig, ijzersuppletie worden toegediend (zie rubriek 4.4).

Behandeling van symptomatische anemie bij volwassen patiënten met chronisch nierfalen

De symptomen en gevolgen van anemie kunnen variëren met leeftijd, geslacht en comorbide medische aandoeningen; het is noodzakelijk dat een arts per individuele patiënt het klinische verloop en de conditie beoordeelt.

Het aanbevolen gewenste hemoglobineconcentratiebereik ligt tussen 10 g/dl en 12 g/dl (tussen 6,2 en 7,5 mmol/l). Epoetin alfa HEXAL moet worden toegediend om de hemoglobinewaarde te verhogen tot niet hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l). Een stijging van de hemoglobinewaarde met meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) over een periode van vier weken moet worden vermeden. Als dit toch voorvalt, moet de dosis op de aangewezen manier worden aangepast.

Vanwege de variabiliteit tussen patiënten kunnen soms individuele hemoglobinewaarden voor een patiënt worden waargenomen die hoger of lager zijn dan het gewenste hemoglobineconcentratiebereik. De variabiliteit van de hemoglobinewaarde dient aan de hand van de dosis te worden gereguleerd, rekening houdend met het hemoglobineconcentratiebereik van 10 g/dl (6,2 mmol/l) tot 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Een aanhoudende hemoglobinespiegel hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient te worden vermeden. Als de hemoglobinespiegel sneller stijgt dan met 2 g/dl (1,25 mmol/l) per maand of als de aanhoudende hemoglobinespiegel hoger wordt dan 12 g/dl (7,5 mmol/l), dan moet de dosis Epoetin alfa HEXAL met 25% worden verlaagd. Als de hemoglobinewaarde hoger wordt dan 13 g/dl (8,1 mmol/l), staak dan de therapie tot deze waarde daalt tot onder de 12 g/dl (7,5 mmol/l) en start dan weer met Epoetin alfa HEXAL met een 25% lagere dosis dan de vorige dosis.

Patiënten dienen nauwgezet te worden gecontroleerd om er zeker van te zijn dat de laagste effectieve goedgekeurde dosis Epoetin alfa HEXAL wordt gebruikt om een adequate beheersing van anemie en van de symptomen van anemie te bereiken, terwijl de hemoglobineconcentratie lager dan of op 12 g/dl (7,45 mmol/l) wordt gehandhaafd.

Voorzichtigheid is geboden wanneer doses van Epoetin alfa HEXAL worden verhoogd bij patiënten met chronisch nierfalen. Bij patiënten met een geringe hemoglobinerespons op Epoetin alfa HEXAL moeten andere verklaringen voor de geringe respons overwogen worden (zie rubriek 4.4 en 5.1).

De behandeling met Epoetin alfa HEXAL is in twee fasen onderverdeeld: de correctiefase en de onderhoudsfase.

Volwassen patiënten die hemodialyse ondergaan

Bij patiënten die hemodialyse ondergaan en bij wie intraveneuze toegang meteen beschikbaar is, verdient toediening via de intraveneuze route de voorkeur.

Correctiefase

De aanvangsdosis is 50 IE/kg, 3 maal per week.

Indien nodig, verhoog of verlaag dan de dosis met 25 IE/kg (3 maal per week) tot het gewenste hemoglobineconcentratiebereik van 10 g/dl tot 12 g/dl (6,2 tot 7,5 mmol/l) is bereikt (dit moet in stappen van minimaal vier weken plaatsvinden).

Onderhoudsfase

De aanbevolen totale wekelijkse dosis ligt tussen 75 IE/kg en 300 IE/kg.

De dosis moet op de aangewezen manier worden aangepast om de hemoglobinewaarden binnen het gewenste concentratiebereik te houden tussen 10 g/dl en 12 g/dl (tussen 6,2 en 7,5 mmol/l).

Patiënten met een zeer lage aanvankelijke hemoglobinewaarde (< 6 g/dl of < 3,75 mmol/l) kunnen een hogere onderhoudsdosis nodig hebben dan patiënten bij wie de initiële anemie minder ernstig is (> 8 g/dl of > 5 mmol/l).

Volwassen patiënten met nierinsufficiëntie die nog niet worden gedialyseerd

Indien intraveneuze toegang niet meteen beschikbaar is, kan Epoetin alfa HEXAL subcutaan worden toegediend.

Correctiefase

Aanvangsdosis van 3 maal per week 50 IE/kg, indien nodig gevolgd door een dosisverhoging in stappen van 25 IE/kg (3 maal per week) totdat het gewenste doel is bereikt (dit moet in stappen van minimaal vier weken plaatsvinden).

Onderhoudsfase

Tijdens de onderhoudsfase kan Epoetin alfa HEXAL ofwel 3 maal per week worden toegediend, ofwel bij subcutane toediening eenmaal per week of eenmaal per 2 weken.

De dosis en de dosisintervallen moeten op de aangewezen manier worden aangepast om de hemoglobinewaarden op het gewenste niveau te houden: hemoglobine tussen 10 g/dl en 12 g/dl (tussen 6,2 en 7,5 mmol/l). Wanneer de intervallen tussen doses worden verlengd, moet de dosis mogelijk worden verhoogd.

De maximale dosis mag niet groter zijn dan 3 maal per week 150 IE/kg, eenmaal per week 240 IE/kg (tot een maximum van 20.000 IE), of eenmaal per 2 weken 480 IE/kg (tot een maximum van 40.000 IE).

Volwassen patiënten die peritoneale dialyse ondergaan

Indien intraveneuze toegang niet meteen beschikbaar is, kan Epoetin alfa HEXAL subcutaan worden toegediend.

Correctiefase

De aanvangsdosis is 50 IE/kg, 2 maal per week.

Onderhoudsfase

De aanbevolen onderhoudsdosis ligt tussen 25 IE/kg en 50 IE/kg, 2 maal per week verdeeld over 2 gelijke injecties.

De dosis moet op de aangewezen manier worden aangepast om de hemoglobinewaarden op het gewenste niveau te houden tussen 10 g/dl en 12 g/dl (tussen 6,2 en 7,5 mmol/l).

Behandeling van volwassen patiënten met door chemotherapie geïnduceerde anemie

Symptomen van anemie en de hieruit voortvloeiende gevolgen kunnen variëren met leeftijd, geslacht en totale ziektelast; een arts dient het klinische verloop en de toestand van de individuele patiënt te beoordelen.

Epoetin alfa HEXAL dient te worden toegediend aan patiënten met anemie (bv. hemoglobineconcentratie ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)).

De aanvankelijke dosis is 3 maal per week 150 IE/kg, subcutaan.

Als alternatief kan Epoetin alfa HEXAL worden toegediend bij een aanvankelijke dosis van eenmaal per week 450 IE/kg, subcutaan.

De dosis moet op de aangewezen manier worden aangepast om de hemoglobineconcentraties binnen het gewenste concentratiebereik te houden tussen 10 g/dl en 12 g/dl (tussen 6,2 en 7,5 mmol/l).

Vanwege de variabiliteit tussen patiënten kunnen in een enkel geval bij een patiënt individuele hemoglobineconcentraties boven of onder het gewenste hemoglobineconcentratiebereik worden waargenomen. De variabiliteit in hemoglobinewaarden moet worden gecompenseerd door dosisaanpassingen, waarbij wordt uitgegaan van een gewenst hemoglobineconcentratiebereik tussen 10 g/dl (6,2 mmol/l) en 12 g/dl (7,5 mmol/l). Een aanhoudende hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient te worden vermeden; hieronder worden richtlijnen beschreven voor dosisaanpassing wanneer de hemoglobineconcentraties hoger zijn dan 12 g/dl (7,5 mmol/l).

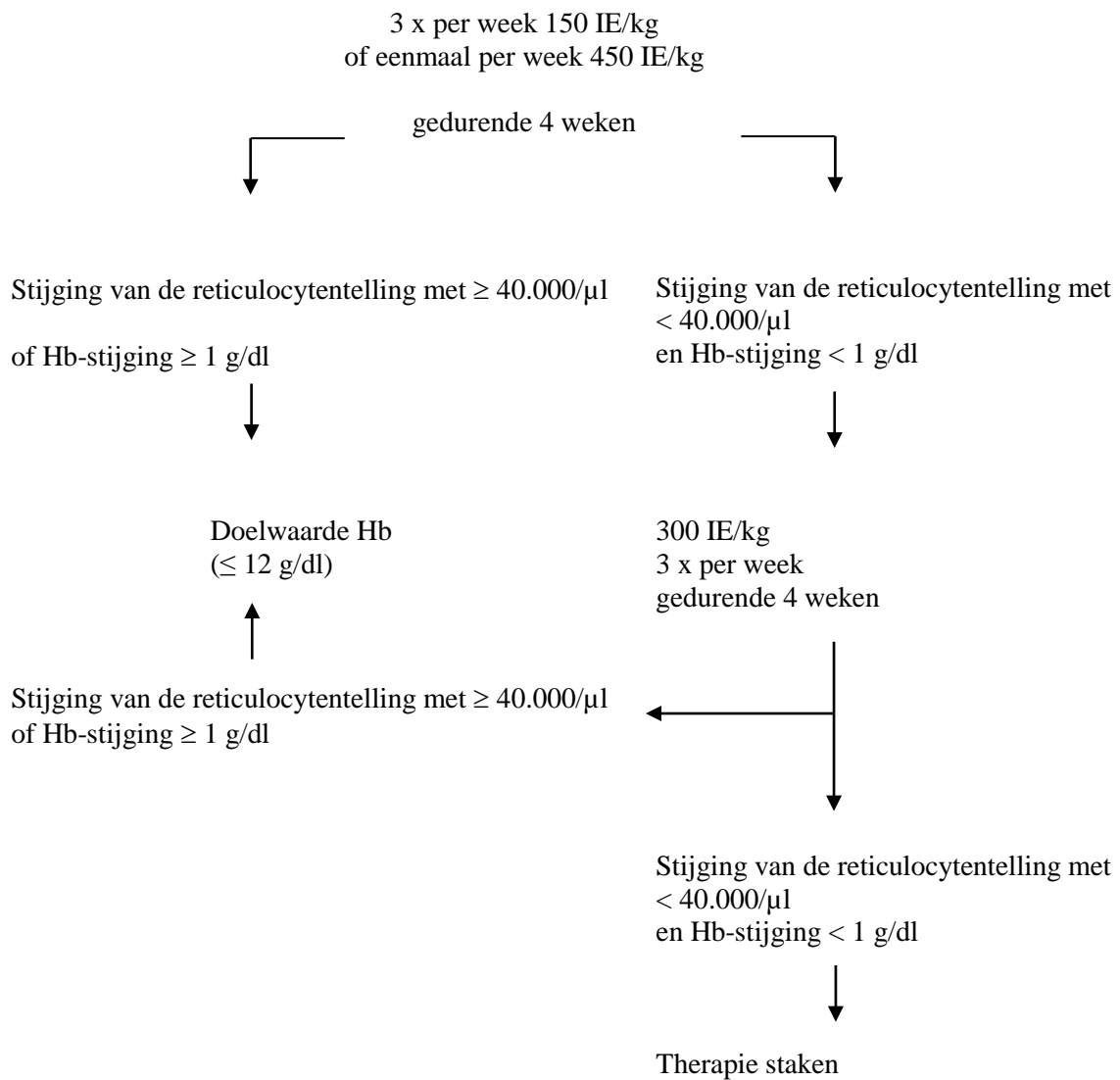
- Als de hemoglobineconcentratie met minimaal 1 g/dl (0,62 mmol/l) is gestegen of als de reticulocytentelling na 4 weken behandeling is gestegen met ≥ 40.000 cellen/ μ l ten opzichte van de uitgangssituatie, moet de dosis op 150 IE/kg 3 maal per week of 450 IE/kg eenmaal per week worden gehandhaafd.
- Als de stijging van de hemoglobineconcentratie < 1 g/dl ($< 0,62$ mmol/l) bedraagt en als de reticulocytentelling is gestegen met < 40.000 cellen/ μ l ten opzichte van de uitgangswaarde, verhoog de dosis dan tot 3 maal per week 300 IE/kg. Als na nog eens 4 weken behandeling met 3 maal per week 300 IE/kg de hemoglobineconcentratie met ≥ 1 g/dl ($>0,62$ mmol/l) is gestegen of als de reticulocytentelling is gestegen met ≥ 40.000 cellen/ μ l, moet de dosis op 3 maal per week 300 IE/kg worden gehandhaafd.
- Als de stijging van de hemoglobineconcentratie < 1 g/dl ($< 0,62$ mmol/l) is en als de reticulocytentelling is gestegen met < 40.000 cellen/ μ l ten opzichte van de uitgangswaarde, is een respons onwaarschijnlijk en moet de behandeling worden gestaakt.

Dosisaanpassing om de hemoglobineconcentraties tussen 10 g/dl en 12 g/dl (tussen 6,2 en 7,5 mmol/l) te houden

Als de hemoglobineconcentratie sneller stijgt dan met 2 g/dl (1,25 mmol/l) per maand, of als de hemoglobineconcentratiewaarde hoger is dan 12 g/dl (7,5 mmol/l), verlaag dan de dosis Epoetin alfa HEXAL met ongeveer 25 tot 50%.

Als de hemoglobineconcentratiewaarde hoger wordt dan 13 g/dl (8,1 mmol/l), staak dan de therapie tot deze waarde daalt tot onder de 12 g/dl (7,5 mmol/l) en start dan weer met Epoetin alfa HEXAL met een 25% lagere dosis dan de vorige dosis.

Het aanbevolen doseringsregime wordt in het volgende diagram beschreven:



Patiënten dienen nauwgezet te worden gecontroleerd om er zeker van te zijn dat de laagste goedgekeurde dosis erythropoëse-stimulerend middel (ESA) wordt gebruikt om een adequate beheersing van de symptomen van anemie te bereiken.

Therapie met epoëtine alfa moet tot één maand na het einde van chemotherapie worden voortgezet.

Behandeling van volwassen operatiepatiënten in een autoloog predonatieprogramma

Licht anemische patiënten (hematocriet van 33 tot 39%) voor wie vooraf deponeren van ≥ 4 eenheden bloed noodzakelijk is, moeten gedurende 3 weken voorafgaand aan de operatie 2 maal per week met Epoetin alfa HEXAL 600 IE/kg intraveneus worden behandeld. Epoetin alfa HEXAL moet worden toegediend na afloop van de bloeddonatieprocedure.

Behandeling van volwassen patiënten die voor een grote electieve orthopedische ingreep zijn ingepland

De aanbevolen dosis is Epoetin alfa HEXAL 600 IE/kg, die wekelijks gedurende drie weken voorafgaand aan de ingreep (dag - 21, - 14 en - 7) en op de dag van de ingreep (dag 0) subcutaan wordt toegediend.

Als de preoperatieve voorbereidingsperiode om medische redenen moet worden ingekort tot minder dan drie weken, moet gedurende 10 opeenvolgende dagen voorafgaand aan de ingreep, op de dag van de ingreep en gedurende vier dagen onmiddellijk na de ingreep dagelijks Epoetin alfa HEXAL 300 IE/kg subcutaan worden toegediend.

Als de hemoglobinewaarde tijdens de preoperatieve periode 15 g/dl (9,38 mmol/l) of hoger is, moet de toediening van Epoetin alfa HEXAL worden gestopt en mogen geen verdere doses meer worden toegediend.

Pediatrische patiënten

Behandeling van symptomatische anemie bij patiënten met chronisch nierfalen die hemodialyse ondergaan

Symptomen van anemie en de hieruit voortvloeiende gevolgen kunnen variëren met leeftijd, geslacht en comorbide medische aandoeningen; een arts dient het klinische verloop en de toestand van de individuele patiënt te beoordelen.

Bij pediatrische patiënten ligt het aanbevolen hemoglobineconcentratiebereik tussen 9,5 g/dl en 11 g/dl (tussen 5,9 en 6,8 mmol/l). Epoetin alfa HEXAL moet worden toegediend om de hemoglobinewaarde te verhogen tot niet hoger dan 11 g/dl (6,8 mmol/l). Een stijging van de hemoglobinewaarde met meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) over een periode van vier weken moet worden vermeden. Als dit toch voorvalt, moet de dosis op de aangewezen manier worden aangepast.

Patiënten dienen nauwgezet te worden gecontroleerd om er zeker van te zijn dat de laagste goedgekeurde dosis Epoetin alfa HEXAL wordt gebruikt om een adequate beheersing van anemie en de symptomen van anemie te bereiken.

De behandeling met Epoetin alfa HEXAL is in twee fasen onderverdeeld: de correctiefase en de onderhoudsfase.

Bij pediatrische patiënten die hemodialyse ondergaan en bij wie intraveneuze toegang meteen beschikbaar is, verdient toediening via de intraveneuze route de voorkeur.

Correctiefase

De aanvangsdosis is 50 IE/kg intraveneus, 3 maal per week.

Indien nodig, verhoog of verlaag dan de dosis met 25 IE/kg (3 maal per week) tot het gewenste hemoglobineconcentratiebereik van 9,5 g/dl tot 11 g/dl (5,9 tot 6,8 mmol/l) is bereikt (dit moet in stappen van minimaal vier weken plaatsvinden).

Onderhoudsfase

De dosis moet op de aangewezen manier worden aangepast om de hemoglobinewaarden binnen het gewenste concentratiebereik te houden tussen 9,5 g/dl en 11 g/dl (tussen 5,9 en 6,8 mmol/l).

Gewoonlijk is bij kinderen lichter dan 30 kg een hogere onderhoudsdosis noodzakelijk dan bij kinderen zwaarder dan 30 kg en bij volwassenen.

Pediatrische patiënten met een zeer lage aanvankelijke hemoglobinewaarde (< 6,8 g/dl of < 4,25 mmol/l) hebben mogelijk een hogere onderhoudsdosis nodig dan patiënten van wie de aanvankelijke hemoglobinewaarde hoger is (> 6,8 g/dl of > 4,25 mmol/l).

Anemie bij patiënten met chronisch nierfalen die nog niet worden gedialyseerd of die peritoneale dialyse ondergaan

De veiligheid en werkzaamheid van epoëtine alfa bij patiënten met chronisch nierfalen met anemie die nog niet worden gedialyseerd of die peritoneale dialyse ondergaan, zijn niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens voor subcutaan gebruik van epoëtine alfa bij deze patiëntenpopulaties worden beschreven in rubriek 5.1, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Behandeling van pediatrische patiënten met door chemotherapie geïnduceerde anemie

De veiligheid en werkzaamheid van epoëtine alfa bij pediatrische patiënten die chemotherapie krijgen, zijn niet vastgesteld (zie rubriek 5.1).

Behandeling van pediatrische operatiepatiënten in een autoloog predonatieprogramma

De veiligheid en werkzaamheid van epoëtine alfa bij kinderen zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Behandeling van pediatrische patiënten die voor een grote electieve orthopedische ingreep zijn ingepland

De veiligheid en werkzaamheid van epoëtine alfa bij kinderen zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel.

Laat de spuit met Epoetin alfa HEXAL vóór gebruik staan totdat hij op kamertemperatuur is gekomen. Dit duurt meestal 15 tot 30 minuten.

Controleer, zoals met elk injecteerbaar middel, of er geen deeltjes in de oplossing aanwezig zijn en of de oplossing niet verkleurd is. Epoetin alfa HEXAL is een steriel, maar niet geconserveerd product en is uitsluitend bedoeld voor eenmalig gebruik. Dien de vereiste hoeveelheid toe.

Behandeling van symptomatische anemie bij volwassen patiënten met chronisch nierfalen

Bij patiënten met chronisch nierfalen bij wie intraveneuze toegang standaard beschikbaar is (hemodialysepatiënten), verdient toediening van Epoetin alfa HEXAL via de intraveneuze route de voorkeur.

Indien intraveneuze toegang niet meteen beschikbaar is (patiënten die nog geen dialyse ondergingen en patiënten die peritoneale dialyse ondergaan) kan Epoetin alfa HEXAL als een subcutane injectie worden toegediend.

Behandeling van volwassen patiënten met door chemotherapie geïnduceerde anemie

Epoetin alfa HEXAL moet als een subcutane injectie worden toegediend.

Behandeling van volwassen operatiepatiënten in een autoloog predonatieprogramma

Epoetin alfa HEXAL moet via de intraveneuze route worden toegediend.

Behandeling van volwassen patiënten die voor een grote electieve orthopedische ingreep zijn ingepland

Epoetin alfa HEXAL moet als een subcutane injectie worden toegediend.

Behandeling van symptomatische anemie bij pediatrische patiënten met chronisch nierfalen die hemodialyse ondergaan

Bij pediatrische patiënten met chronisch nierfalen bij wie intraveneuze toegang standaard beschikbaar is (hemodialysepatiënten), verdient toediening van Epoetin alfa HEXAL via de intraveneuze route de voorkeur.

Intraveneuze toediening

Toedienen gedurende minimaal een tot vijf minuten, afhankelijk van de totale dosis. Bij patiënten die hemodialyse ondergaan, kan tijdens een dialysesessie via een geschikte veneuze poort in de dialyselijn een bolusinjectie worden gegeven. Het is ook mogelijk om de injectie aan het einde van de dialysesessie te geven via de slang van de fistelnaald, gevolgd door 10 ml isotone fysiologische zoutoplossing om de slang door te spoelen en er zeker van te zijn dat het product voldoende in de bloedcirculatie is geïnjecteerd (zie Dosering, Volwassen patiënten die hemodialyse ondergaan).

Een tragere toediening verdient de voorkeur bij patiënten die met 'griepachtige' symptomen op de behandeling reageren (zie rubriek 4.8).

Dien Epoetin alfa HEXAL niet via een intraveneuze infusie toe of in combinatie met andere geneesmiddeloplossingen (raadpleeg rubriek 6.6 voor meer informatie).

Subcutane toediening

Een maximaal volume van 1 ml per injectieplaats mag gewoonlijk niet worden overschreden. In geval van grotere volumes moet voor de injectie meer dan één injectieplaats worden gekozen.

De injecties moeten in de ledematen of in de buikwand worden toegediend.

In die situaties waarin de arts vaststelt dat een patiënt of zorgverlener Epoetin alfa HEXAL veilig en effectief zelf subcutaan kan toedienen, dienen aanwijzingen te worden gegeven over de juiste dosering en toediening.

"Aanwijzingen over hoe u bij uzelf Epoetin alfa HEXAL kunt injecteren" staan aan het eind van de bijsluiter.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).
- Patiënten die na behandeling met een erythropoëtine pure red cell aplasia (PRCA) ontwikkelen, mogen geen Epoetin alfa HEXAL of een andere erythropoëtine ontvangen (zie rubriek 4.4).
- Ongecontroleerde hypertensie.
- Alle contra-indicaties voor predonatieprogramma's van autoloog bloed dienen te worden gerespecteerd bij patiënten die Epoetin alfa HEXAL krijgen.

Het gebruik van Epoetin alfa HEXAL bij patiënten die voor een grote electieve orthopedische ingreep zijn ingepland en bij wie vooraf geen voorraad autoloog bloed is verzameld, is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige aandoening van de kransslagaders, de perifere arteriën, de arteria carotis of de bloedvaten van de hersenen. Hieronder vallen ook patiënten die onlangs een myocardinfarct of een cerebrovasculair accident hebben doorgemaakt.

- Operatiepatiënten bij wie om welke reden dan ook geen adequate antitrombotische profylaxe kan plaatsvinden.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen

Bij alle patiënten die epoëtine alfa ontvangen, moet de bloeddruk nauwkeurig worden bewaakt en indien nodig behandeld. Epoëtine alfa moet met de benodigde voorzichtigheid worden gebruikt bij een onbehandelde of niet voldoende behandelde hypertensie of bij een hypertensie die slecht onder controle is. Het instellen of verhogen van een antihypertensieve behandeling kan nodig zijn. Als de bloeddruk niet kan worden gereguleerd, moet de behandeling met epoëtine alfa worden gestaakt.

Er is hypertensieve crisis, met encefalopathie en epileptische aanvallen waarvoor onmiddellijke hulp van een arts en intensieve zorg nodig was, opgetreden, ook tijdens de behandeling met epoëtine alfa van patiënten die daarvoor een normale of lage bloeddruk hadden. Er moet zorgvuldig worden gelet op een plotselinge stekende migraineachtige hoofdpijn als een mogelijk waarschuwingssignaal (zie rubriek 4.8).

Bij patiënten met epilepsie, voorgeschiedenis van epileptische aanvallen of medische aandoeningen die gepaard gaan met een risicofactor voor epileptische activiteit, zoals infecties van het CZS en hersenmetastasen, moet epoëtine alfa met voorzichtigheid worden gebruikt.

Bij patiënten met chronisch leverfalen moet epoëtine alfa met voorzichtigheid worden gebruikt. De veiligheid van epoëtine alfa is niet vastgesteld bij patiënten met leverdisfunctie.

Er zijn ernstige bijwerkingen van de huid zoals Stevens-Johnson-syndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN), die levensbedreigend of fataal kunnen zijn, gemeld in verband met epoëtinebehandeling. Er zijn ernstigere gevallen waargenomen met langwerkende epoëtinen.

Op het moment van voorschrijven dienen patiënten te worden geïnformeerd over de tekenen en symptomen en nauwlettend te worden gecontroleerd op huidreacties. Als zich tekenen en symptomen voordoen die duiden op deze reacties, dient behandeling met Epoetin alfa HEXAL onmiddellijk te worden stopgezet en dient een alternatieve behandeling overwogen te worden.

Als bij de patiënt een ernstige huidreactie zoals SJS of TEN is ontstaan als gevolg van het gebruik van Epoetin alfa HEXAL, mag behandeling met Epoetin alfa HEXAL nooit opnieuw worden gestart bij deze patiënt.

Een verhoogde incidentie van trombotische vasculaire voorvallen (TVV's) is waargenomen bij patiënten die ESA's krijgen (zie rubriek 4.8). Deze omvatten veneuze en arteriële trombosen en embolie (waaronder enkele gevallen met fatale afloop), bv. diepveneuze trombose, longembolie, retinale trombose en myocardinfarct. Daarnaast zijn cerebrovasculaire accidenten (waaronder herseninfarct, hersenbloeding en TIA's [transient ischaemic attacks]) gemeld.

Het gemelde risico van deze TVV's moet zorgvuldig worden afgewogen tegen de voordelen van behandeling met epoëtine alfa, met name bij patiënten met vooraf bestaande risicofactoren voor TVV, waaronder obesitas en TVV's die in de ziektegeschiedenis voorkomen (bv. diepveneuze trombose, longembolie en cerebrovasculaire accident).

Bij alle patiënten moet de hemoglobinespiegel nauwgezet worden gevolgd vanwege een potentieel verhoogde kans op trombo-embolische voorvallen en fatale afloop wanneer patiënten worden behandeld bij hemoglobinespiegels boven het concentratiebereik voor de betreffende indicatie.

Tijdens de behandeling met epoëtine alfa kan er een matige, dosisafhankelijke stijging van het aantal trombocyten binnen het normale bereik optreden. Deze verhoging neemt tijdens de verdere behandeling weer af. Bovendien is trombocytose boven het normale bereik gemeld. Het verdient aanbeveling de trombocytentelling gedurende de eerste 8 weken van de therapie regelmatig te controleren.

Alle andere oorzaken van anemie (ijzer-, folaat- of vitamine B₁₂-tekort, aluminiumintoxicatie, infectie of ontsteking, bloedverlies, hemolyse en beenmergfibrose van om het even welke oorsprong) moeten worden geëvalueerd en behandeld voordat met de behandeling met epoëtine alfa wordt gestart, en wanneer beslist wordt om de dosis te verhogen. In de meeste gevallen gaat een daling van de ferritinewaarde in serum gepaard met een stijging van het packed-cell volume. Om een optimale respons op epoëtine alfa te verzekeren, moet de ijzervoorraad voldoende zijn en moet, indien nodig, ijzersuppletie worden toegediend (zie rubriek 4.2):

- Voor patiënten met chronisch nierfalen wordt ijzersuppletie (elementair ijzer 200 tot 300 mg/dag oraal voor volwassenen en 100 tot 200 mg/dag oraal voor kinderen), aanbevolen als de ferritinewaarde in het serum lager is dan 100 ng/ml.
- Voor kankerpatiënten wordt ijzersuppletie (elementair ijzer 200 tot 300 mg/dag oraal) aanbevolen als de transferrinesaturatie lager is dan 20%.
- Voor patiënten in een autoloog predonatieprogramma moet ijzersuppletie (elementair ijzer 200 mg/dag oraal) meerdere weken vóór het instellen van het vooraf autologe deponeren worden toegediend om een hoge ijzervoorraad te bereiken voordat therapie met epoëtine alfa wordt ingesteld, en gedurende de gehele therapiekuur met epoëtine alfa.
- Voor patiënten die voor een grote electieve orthopedische ingreep zijn ingepland, moet ijzersuppletie (elementair ijzer 200 mg/dag oraal) worden toegediend gedurende de gehele therapiekuur met epoëtine alfa. Indien mogelijk moet ijzersuppletie worden ingesteld voordat therapie met epoëtine alfa wordt gestart om een aangewezen ijzervoorraad te bereiken.

In zeer zeldzame gevallen is ontwikkeling of exacerbatie van porfyrie waargenomen bij patiënten die werden behandeld met epoëtine alfa. Epoëtine alfa moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met porfyrie.

Om de traceerbaarheid van erytropoëse-stimulerende middelen (ESA's) te verbeteren, dient de handelsnaam van het toegediende ESA duidelijk te worden vastgelegd (of vermeld) in het patiëntendossier.

Patiënten dienen alleen onder gepast toezicht over te schakelen op een ander ESA.

Pure Red Cell Aplasia (PRCA)

Na maanden tot jaren subcutane behandeling met epoëtine is antilichaam-gemedieerde PRCA gemeld, voornamelijk bij patiënten met chronisch nierfalen. Er zijn ook gevallen gemeld bij patiënten met hepatitis C die werden behandeld met interferon en ribavirine en die gelijktijdig ESA's gebruikten. Epoëtine alfa is niet toegelaten voor de behandeling van anemie samenhangend met hepatitis C.

Bij patiënten bij wie de werkzaamheid plotseling afneemt, gedefinieerd als een daling van de hemoglobinewaarde (1 tot 2 g/dl of 0,62 tot 1,25 mmol/l per maand) waardoor de noodzaak voor transfusies toeneemt, moet een reticulocytentelling worden uitgevoerd en moeten typische oorzaken voor het dalen van de werkzaamheid worden onderzocht (bv. een tekort aan ijzer, folaat of vitamine B₁₂, aluminiumintoxicatie, infectie of ontsteking, bloedverlies, hemolyse en beenmergfibrose van om het even welke oorsprong).

Een paradoxale afname van hemoglobine en de ontwikkeling van ernstige anemie, gepaard gaand met lage aantallen reticulocyten, zijn redenen om de behandeling met epoëtine alfa te staken en te testen op anti-erythropoëtine-antilichamen. Een beenmergonderzoek dient ook te worden overwogen voor de diagnose van PRCA.

Er mag geen andere behandeling met een ESA worden gestart, vanwege het risico op een kruisreactie.

Behandeling van symptomatische anemie bij volwassen en pediatrische patiënten met chronisch nierfalen

Bij patiënten met chronisch nierfalen die met epoëtine alfa worden behandeld, moet regelmatig de hemoglobinespiegel worden gemeten, totdat een stabiele spiegel is bereikt. Daarna dient de hemoglobinespiegel periodiek te worden gecontroleerd.

Bij patiënten met chronisch nierfalen dient de snelheid van hemoglobinetoenamen ongeveer 1 g/dl (0,62 mmol/l) per maand te bedragen en mag die niet hoger worden dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) per maand, om het risico op een stijging van de hypertensie tot een minimum te beperken.

Bij patiënten met chronisch nierfalen mag de onderhoudsconcentratie hemoglobine niet hoger zijn dan de bovenste limiet van het hemoglobineconcentratiebereik, zoals aanbevolen in rubriek 4.2. In klinische trials werd een verhoogd risico op overlijden en ernstige cardiovasculaire voorvallen waargenomen wanneer ESA's toegediend werden om hemoglobineconcentratiewaarden te bereiken hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Tijdens gecontroleerde klinische onderzoeken is geen significant voordeel aangetoond dat kan worden toegeschreven aan de toediening van epoëtiënen wanneer de hemoglobineconcentratie meer wordt verhoogd dan nodig is om de symptomen van anemie te beheersen en bloedtransfusie te voorkomen.

Voorzichtigheid is geboden wanneer doses van Epoetin alfa HEXAL worden verhoogd bij patiënten met chronisch nierfalen, aangezien hoge cumulatieve doses epoëtine gepaard kunnen gaan met een verhoogd risico op mortaliteit, ernstige cardiovasculaire en cerebrovasculaire voorvallen. Bij patiënten met een geringe hemoglobinerespons op epoëtiënen moeten andere verklaringen voor de geringe respons overwogen worden (zie rubriek 4.2 en 5.1).

Patiënten met chronisch nierfalen die via de subcutane route met epoëtine alfa worden behandeld, moeten periodiek worden gecontroleerd op een afname van de werkzaamheid, die wordt gedefinieerd als een ontbrekende of verminderde reactie op de behandeling met epoëtine alfa bij patiënten die

eerder op de behandeling reageerden. Kenmerkend hiervoor is een aanhoudende daling van de hemoglobinewaarde ondanks een verhoging van de dosis epoëtine alfa (zie rubriek 4.8).

Bij sommige patiënten bij wie het doseringsinterval van epoëtine alfa langer is verlengd (langer dan eenmaal per week), is het mogelijk dat ze geen toereikende hemoglobinespiegel kunnen handhaven (zie rubriek 5.1); bij hen moet de dosis epoëtine alfa mogelijk worden verhoogd. Hemoglobinespiegels moeten regelmatig worden gecontroleerd.

Bij patiënten die hemodialyse ondergaan, is shunttrombose opgetreden, met name bij patiënten met een neiging tot hypotensie of bij patiënten met complicaties van de arterioveneuze fistulae (bv. stenosen, aneurysmata, enz.). Een vroege shuntrevisie en profylaxe voor trombose, bijvoorbeeld door toediening van acetylsalicylzuur, wordt bij deze patiënten aanbevolen.

In geïsoleerde gevallen is hyperkaliëmie waargenomen, hoewel er geen oorzakelijk verband is vastgesteld. Bij patiënten met chronisch nierfalen moeten de elektrolyten in het serum worden gecontroleerd. Als een verhoogde of stijgende kaliumspiegel in het serum wordt vastgesteld, dan moet worden overwogen om, in aanvulling op de gepaste behandeling van de hyperkaliëmie, de toediening van epoëtine alfa te staken totdat het serumkaliumgehalte is gecorrigeerd.

Een stijging van de heparinedosis tijdens hemodialyse is tijdens de duur van de behandeling met epoëtine alfa vaak nodig als gevolg van het gestegen packed-cell volume. Occlusie van het dialysesysteem is mogelijk als de heparinisatie niet optimaal is.

Op basis van de tot op heden beschikbare gegevens versnelt correctie van de anemie met epoëtine alfa bij volwassen patiënten met nierinsufficiëntie die nog niet worden gedialyseerd, de snelheid van de progressie van de nierinsufficiëntie niet.

Behandeling van patiënten met door chemotherapie geïnduceerde anemie

Bij kankerpatiënten die met epoëtine alfa worden behandeld, moet regelmatig de hemoglobinespiegel worden gemeten, totdat een stabiele spiegel is bereikt. Daarna dient de hemoglobinespiegel periodiek te worden gecontroleerd.

Epoëtenen zijn groeifactoren die primair de rode bloedcelproductie stimuleren.

Erythropoëtinerceptoren kunnen op het oppervlak van een verscheidenheid aan tumorcellen tot expressie komen. Zoals ook bij andere groeifactoren het geval is, bestaat er ook bij het gebruik van epoëtenen de bezorgdheid dat ze de groei van tumoren kunnen bevorderen. Dat ESA's een rol spelen in tumorprogressie of afgenomen progressievrije overleving kan niet worden uitgesloten. Tijdens gecontroleerde klinische onderzoeken is het gebruik van epoëtine alfa en andere ESA's in verband gebracht met verminderde locoregionale tumorcontrole of een verminderde totale overleving:

- verminderde locoregionale controle bij patiënten met gevorderde hoofd-halskanker die bestralings therapie ondergaan, indien toegediend om een hemoglobineconcentratiewaarde hoger dan 14 g/dl (8,7 mmol/l) te bereiken,
- kortere totale overleving en hogere sterfte toegeschreven aan ziekteprogressie na 4 maanden bij patiënten met gemetastaseerde borstkanker die chemotherapie krijgen, indien toegediend om een hemoglobineconcentratiebereik tussen 12 en 14 g/dl (tussen 7,5 en 8,7 mmol/l) te bereiken,
- verhoogd risico op overlijden, indien toegediend om een hemoglobineconcentratiewaarde van 12 g/dl (7,5 mmol/l) te bereiken bij patiënten met een actieve maligne aandoening die noch chemotherapie noch bestralings therapie krijgen; ESA's zijn niet geïndiceerd voor gebruik bij deze patiëntenpopulatie,
- een waargenomen stijging van 9% van het risico op ziekteprogressie of overlijden in de groep met epoëtine alfa plus zorgstandaard (*standard of care*, SOC), afkomstig uit een primaire analyse, en een met 15% toegenomen risico dat statistisch niet kan worden uitgesloten bij patiënten met gemetastaseerde borstkanker die chemotherapie krijgen, indien toegediend om

een hemoglobineconcentratiebereik tussen 10 en 12 g/dl (tussen 6,2 en 7,5 mmol/l) te bereiken.

Gezien het bovenstaande verdient in sommige klinische situaties een bloedtransfusie de voorkeur voor de behandeling van anemie bij patiënten met kanker. Het besluit om behandeling met recombinant erythropoëtine toe te dienen moet per patiënt en met diens medewerking worden gebaseerd op een beoordeling van de voordelen en de risico's, waarbij rekening moet worden gehouden met de specifieke klinische context. Tot de factoren die bij deze beoordeling moeten worden overwogen behoren het type en het stadium van de tumor, de ernst van de anemie, de levensverwachting, de omgeving waarin de patiënt wordt behandeld en de voorkeur van de patiënt (zie rubriek 5.1).

Bij kankerpatiënten die chemotherapie krijgen, moet bij de beoordeling of behandeling met epoëtine alfa de aangewezen weg is (of de patiënt een verhoogd risico op een bloedtransfusie heeft) rekening worden gehouden met een vertraging van 2 tot 3 weken tussen de toediening van ESA en het verschijnen van door erythropoëtine geïnduceerde rode bloedcellen.

Operatiepatiënten in een autoloog predonatieprogramma's

Alle bijzondere waarschuwingen en bijzondere voorzorgsmaatregelen die samenhangen met autologe predonatieprogramma's, met name routinematige volumevervanging, moeten in acht worden genomen.

Patiënten die voor een grote electieve orthopedische ingreep zijn ingepland

In de perioperatieve setting moeten altijd goede praktijken voor bloedmanagement worden gevolgd.

Patiënten die voor een grote electieve orthopedische ingreep zijn ingepland, moeten een adequate antitrombotische profylaxe krijgen, omdat zich bij operatiepatiënten trombotische en vasculaire voorvallen kunnen voordoen, met name bij patiënten met een onderliggende hart- en vaatziekte. Daarnaast moeten speciale voorzorgsmaatregelen worden genomen bij patiënten met een predispositie voor de ontwikkeling van DVT's. Bovendien kan bij patiënten die een uitgangswaarde van het hemoglobine hebben van > 13 g/dl (> 8,1 mmol/l), de mogelijkheid dat behandeling met epoëtine alfa gepaard gaat met een verhoogd risico op postoperatieve trombotisch/vasculaire voorvallen niet worden uitgesloten. Daarom mag epoëtine alfa niet worden gebruikt bij patiënten bij wie de uitgangswaarde van het hemoglobine > 13 g/dl (> 8,1 mmol/l) was.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per voorgevulde spuit, d.w.z. in wezen 'natriumvrij'.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er bestaat geen bewijs dat erop duidt dat behandeling met epoëtine alfa het metabolisme van andere geneesmiddelen verandert.

Geneesmiddelen die erythropoëse verminderen, kunnen de respons op epoëtine alfa verminderen.

Omdat ciclosporine aan rode bloedcellen (RBC's) bindt, is er een potentieel voor een interactie met geneesmiddelen. Daarom moeten de bloedwaarden van ciclosporine worden bewaakt als epoëtine alfa gelijktijdig met ciclosporine wordt toegediend, en moet de dosis ciclosporine worden aangepast wanneer de hematocriet stijgt.

Er bestaat geen bewijs dat duidt op een interactie tussen epoëtine alfa en granulocyte-colony-stimulating factor (G-CSF) of granulocyte-macrophage-colony-stimulating factor (GM-CSF) met betrekking tot hematologische differentiatie of proliferatie van door biopsie verkregen tumormonsters *in vitro*.

Bij vrouwelijke volwassen patiënten met gemetastaseerde borstkanker had gelijktijdige subcutane toediening van 40.000 IE/ml epoëtine alfa met trastuzumab 6 mg/kg geen effect op de farmacokinetiek van trastuzumab.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van epoëtine alfa bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Daarom mag epoëtine alfa tijdens de zwangerschap alleen worden gebruikt als het potentiële voordeel opweegt tegen het potentiële risico voor de foetus. Epoëtine alfa wordt niet aanbevolen voor gebruik bij operatiepatiënten die zwanger zijn en deelnemen aan een autoloog bloed-predonatieprogramma.

Borstvoeding

Het is niet bekend of exogeen epoëtine alfa in de moedermelk wordt uitgescheiden. Epoëtine alfa moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij vrouwen die borstvoeding geven. Er moet worden besloten of de borstvoeding moet worden gestaakt of dat de behandeling met epoëtine alfa moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling met epoëtine alfa voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Het gebruik van epoëtine alfa wordt niet aangeraden bij operatiepatiënten die borstvoeding geven en deelnemen aan een autoloog bloed-predonatieprogramma.

Vruchtbaarheid

Er is geen onderzoek dat het mogelijke effect van epoëtine alfa op de vruchtbaarheid bij de man of bij de vrouw evalueert.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Epoetin alfa HEXAL heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerking tijdens behandeling met epoëtine alfa is een dosisafhankelijke verhoging van de bloeddruk of een verergering van een bestaande hypertensie. De bloeddruk dient te worden bewaakt, met name bij aanvang van de therapie (zie rubriek 4.4).

De bijwerkingen die het vaakst voorkwamen en zijn waargenomen in klinische geneesmiddelenonderzoeken met epoëtine alfa zijn diarree, misselijkheid, braken, pyrexie en hoofdpijn. Griepachtige ziekte kan vooral bij aanvang van de behandeling optreden.

Congestie van de luchtwegen, waaronder voorvallen van congestie van de bovenste luchtwegen, neuscongestie en nasofaryngitis, is gemeld in onderzoeken met een verlengd doseringsinterval bij volwassen patiënten met nierinsufficiëntie die nog geen dialyse ondergingen.

Een verhoogde incidentie van trombotische vasculaire voorvallen (TVV's) is waargenomen bij patiënten die ESA's krijgen (zie rubriek 4.4).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Van een totaal van 3.262 personen in 23 gerandomiseerde, dubbelblinde studies met placebo- of standaardzorgcontrole werd het algemene veiligheidsprofiel van epoëtine alfa geëvalueerd bij 1.992 anemische personen. Deze omvatten 228 met epoëtine alfa behandelde CRF-personen in 4 studies naar chronisch nierfalen (2 studies bij predialyse [N = 131 blootgestelde CRF-personen] en

2 bij dialyse [N = 97 blootgestelde CRF-personeen]; 1.404 blootgestelde kankerpatiënten in 16 studies naar anemie als gevolg van chemotherapie; 147 blootgestelde personeen in 2 studies voor autologe bloeddonatie; en 213 blootgestelde personeen in 1 studie in de perioperatieve periode. Bijwerkingen die werden gemeld door $\geq 1\%$ van de met epoëtine alfa behandelde personeen in deze studies worden in de tabel hieronder weergegeven.

Schatting van frequentie: Zeer vaak ($\geq 1/10$); Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); Zeer zelden ($< 1/10.000$); Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

System/ orgaanklasse	Frequentie					
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>					Erytropoëtine-antilichaam-gemedieerde pure red cell aplasia ^{1,4} , trombocytemie ¹	
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>			Hyperkaliëmie ²			
<i>Immuunsysteem-aandoeningen</i>						Anafylactische reactie ⁴ , overgevoeligheid ⁴
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>		Hoofdpijn	Convulsies			
<i>Bloedvat-aandoeningen</i>		Veneuze en arteriële trombo-sen ³ , hypertensie				Hypertensieve crisis ⁴
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen</i>		Hoesten	Congestie van de luchtwegen			
<i>Maagdarmstelsel-aandoeningen</i>	Diarree, misselijkheid, braken					
<i>Huid- en onderhuid-aandoeningen</i>		Huiduitslag				Angio-neurotisch oedeem ⁴ , urticaria ⁴
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</i>		Artralgie, botpijn, myalgie, pijn in extremiteit				
<i>Congenitale en familiale/genetische aandoeningen</i>						Porfyrie ⁴
<i>Algemene aandoeningen en toedienings-</i>	Pyrexie	Koude rillingen, griepach-				Onwerkzaamheid van het

<i>plaatsstoornissen</i>		tige ziekte, reactie op de plaats van de injectie, perifeer oedeem				geneesmiddel ⁴
--------------------------	--	--	--	--	--	---------------------------

¹ Vastgesteld tijdens postmarketingervaring en frequentie categorie geschat op basis van spontane meldingspercentages

² Vaak bij dialyse

³ Omvat arteriële en veneuze, fatale en niet-fatale voorvallen, zoals diepveneuze trombose, longembolie, retinale trombose, arteriële trombose (waaronder myocardinfarct), cerebrovasculaire accidenten (waaronder herseninfarct en hersenbloeding), TIA's (transient ischaemic attacks), en shunttrombose (ook in dialyseapparatuur) en trombose in arterioveneuze shuntaneurysmata

⁴ Beschreven in de subrubriek hieronder en/of in rubriek 4.4.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Er zijn overgevoeligheidsreacties, waaronder gevallen van huiduitslag (met inbegrip van urticaria), anafylactische reacties en angioneurotisch oedeem gemeld (zie rubriek 4.4).

Er is hypertensieve crisis, met encefalopathie en epileptische aanvallen waarvoor onmiddellijke hulp van een arts en intensieve zorg nodig was, opgetreden, ook tijdens de behandeling met epoëtine alfa van patiënten die daarvoor een normale of lage bloeddruk hadden. Er moet zorgvuldig worden gelet op een plotselinge stekende migraineachtige hoofdpijn als een mogelijk waarschuwingssignaal (zie rubriek 4.4).

Na maanden tot jaren behandeling met epoëtine alfa is in zeldzame gevallen (< 1/10.000 per patiëntjaar) antilichaam-gemedieerde PRCA (pure red cell aplasia) gemeld (zie rubriek 4.4).

Er zijn ernstige bijwerkingen van de huid zoals Stevens-Johnson-syndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN), die levensbedreigend of fataal kunnen zijn, gemeld in verband met epoëtinebehandeling (zie rubriek 4.4).

Pediatrie patiënten met chronisch nierfalen die hemodialyse ondergaan

De blootstelling van pediatrie patiënten met chronisch nierfalen die hemodialyse ondergaan in klinische studies en postmarketingervaring is beperkt. Er zijn geen kindspecifieke bijwerkingen die niet eerder in de tabel hierboven zijn vermeld, of enige bijwerkingen die niet overeenstemden met de onderliggende ziekte gemeld bij deze patiënten.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**.

4.9 Overdosering

Het therapeutische bereik van epoëtine alfa is groot. Een overdosering van epoëtine alfa kan effecten hebben die in het verlengde liggen van de farmacologische werking van het hormoon. In geval van een excessief hoge hemoglobine waarde kan een flebotomie worden verricht. Indien nodig moet aanvullende ondersteunende zorg worden gegeven.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: overig middel tegen anemie, erythropoëtine, ATC-code: B03XA01

Epoetin alfa HEXAL is een biosimilar. Gedetailleerde informatie is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

Werkingsmechanisme

Erytropoëtine (EPO) is een glycoproteïnehormoon dat voornamelijk door de nieren wordt geproduceerd als reactie op hypoxie en is de belangrijkste regulator van de productie van rode bloedcellen (RBC's). EPO is betrokken bij alle fasen van erythroïde ontwikkeling en oefent zijn belangrijkste effect uit op het niveau van erythroïde precursoren. Na binding van EPO aan zijn celoppervlakreceptor activeert het signaaloverdrachtswegen die invloed uitoefenen op apoptose en stimuleert het proliferatie van erythroïde cellen.

Recombinant humaan EPO (epoëtine alfa), dat tot expressie wordt gebracht in ovariumcellen van Chinese hamsters, heeft een sequentie van 165 aminozuren die identiek zijn aan die van humaan EPO in urine; de 2 zijn niet te onderscheiden op basis van functionele tests. Het schijnbare molecuulgewicht van erytropoëtine bedraagt 32.000 tot 40.000 dalton.

Erytropoëtine is een groeifactor die primair de productie van rode bloedcellen stimuleert. Erytropoëtinereceptoren kunnen op het oppervlak van een verscheidenheid aan tumorcellen tot expressie komen.

Farmacodynamische effecten

Gezonde vrijwilligers

Na enkelvoudige doses (20.000 tot 160.000 IE subcutaan) van epoëtine alfa werd een dosisafhankelijke respons waargenomen voor de farmacodynamische markers die werden onderzocht, waaronder: reticulocyten, RBC's en hemoglobine. Een kenmerkend concentratie-tijdprofiel met piek en terugkeer tot de uitgangssituatie werd waargenomen voor veranderingen in het percentage reticulocyten. Een minder duidelijk profiel werd waargenomen voor RBC's en hemoglobine. Doorgaans stegen alle farmacodynamische markers lineair, waarbij de dosis een maximumrespons bereikte bij de hoogste dosisniveaus.

Verdere farmacodynamische studies onderzochten 40.000 IE eenmaal per week tegenover 150 IE/kg 3 maal per week. Ondanks verschillen in concentratie-tijdprofielen was de farmacodynamische respons (zoals gemeten aan de hand van veranderingen in het percentage reticulocyten, hemoglobine en totale RBC's) vergelijkbaar tussen deze regimes. Bijkomende studies vergeleken het regime van epoëtine alfa van 40.000 IE eenmaal per week met tweewekelijkse doses die varieerden van 80.000 tot 120.000 IE subcutaan. In het algemeen blijkt, op basis van de resultaten van deze farmacodynamische studies bij gezonde personen, dat het doseringsregime van 40.000 IE eenmaal per week efficiënter is wat betreft de productie van RBC's dan de tweewekelijkse regimes, ondanks een waargenomen vergelijkbaarheid van de productie van reticulocyten in het regime van eenmaal per week en dat van tweemaal per week.

Chronisch nierfalen

Epoëtine alfa blijkt erytropoëse te stimuleren bij anemische patiënten met CRF, waaronder patiënten die dialyse ondergaan en patiënten vóór dialyse. Het eerste bewijs van een respons op epoëtine alfa is een stijging van het aantal reticulocyten binnen 10 dagen, gevolgd door een stijging van het aantal rode cellen, de hemoglobinewaarde en de hematocrietwaarde, doorgaans binnen 2 tot 6 weken. De hemoglobinerespons varieert van patiënt tot patiënt en kan worden beïnvloed door ijzervoorraden en de aanwezigheid van gelijktijdige medische problemen.

Door chemotherapie geïnduceerde anemie

Epoëtine alfa dat 3 maal per week of eenmaal per week wordt toegediend, blijkt bij anemische kankerpatiënten die chemotherapie krijgen te leiden tot een stijging van de hemoglobinewaarde en tot een afname van de noodzaak van transfusie na de eerste maand van therapie.

In een studie waarin het doseringsregime van 150 IE/kg 3 maal per week werd vergeleken met een doseringsregime van 40.000 IE eenmaal per week bij gezonde personen en bij anemische kankerpatiënten waren de tijdprofielen van veranderingen in het percentage reticulocyten, de

hemoglobinewaarde en totale rode bloedcellen vergelijkbaar tussen de twee doseringsregimes bij zowel gezonde personen als anemische kankerpatiënten. De AUC's van de respectieve farmacodynamische parameters waren vergelijkbaar voor het doseringsregime van 150 IE/kg 3 maal per week en het doseringsregime van 40.000 IE eenmaal per week bij gezonde personen en ook bij anemische kankerpatiënten.

Volwassen operatiepatiënten in een autoloog predonatieprogramma

Epoëtine alfa blijkt de productie van rode bloedcellen te stimuleren voor een verhoging van de opbrengst van autologe bloedafname en voor een beperking van de daling van de hemoglobinewaarde bij volwassen patiënten die voor een grote electieve ingreep ingepland zijn en van wie niet wordt verwacht dat ze hun complete perioperatieve behoefte aan bloed vooraf deponeren. De grootste effecten worden waargenomen bij patiënten met een lage hemoglobinewaarde (≤ 13 g/dl).

Behandeling van volwassen patiënten die voor een grote electieve orthopedische ingreep zijn ingepland

Bij patiënten die zijn ingepland voor een grote electieve orthopedische ingreep met een hemoglobinewaarde van > 10 tot ≤ 13 g/dl vóór de behandeling, bleek epoëtine alfa te leiden tot een verlaging van het risico van het krijgen van allogene transfusies en een versnelling van erythroïde herstel (stijging van hemoglobinewaarden, hematocrietwaarden en aantal reticulocyten).

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Chronisch nierfalen

Epoëtine alfa is onderzocht in klinische studies bij volwassen anemische CRF-patiënten, waaronder patiënten die hemodialyse ondergaan en patiënten vóór dialyse, voor de behandeling van anemie en de handhaving van de hematocrietwaarde binnen een streefconcentratiebereik van 30 tot 36%.

In klinische studies bij aanvangsdoses van 50 tot 150 IE/kg, driemaal per week, reageerde ongeveer 95% van alle patiënten met een klinisch significante stijging van de hematocrietwaarde. Na een therapie van ongeveer twee maanden, hadden vrijwel alle patiënten geen transfusie meer nodig. Zodra de streefhematocrietwaarde was bereikt, werd de onderhoudsdosis voor iedere patiënt individueel bepaald.

In de drie grootste klinische studies die zijn uitgevoerd bij volwassen patiënten die dialyse ondergingen, bedroeg de mediane onderhoudsdosis die noodzakelijk was om de hematocrietwaarde tussen 30% en 36% te handhaven ongeveer 75 IE/kg, 3 maal per week gegeven.

In een dubbelblinde, placebocontroleerde, multicenter studie naar de levenskwaliteit bij CRF-patiënten die hemodialyse ondergingen, werd in vergelijking met de placebogroep een klinisch en statistisch significante verbetering aangetoond bij de patiënten die met epoëtine alfa werden behandeld wanneer vermoeidheid, fysieke symptomen, relaties en depressie (vragenlijst over nierziekte) werden gemeten na een therapie van zes maanden. Patiënten van de groep die met epoëtine alfa werden behandeld, werden ook opgenomen in een open-label vervolgstudie, die verbeteringen in hun levenskwaliteit aantoonde die gedurende nog eens 12 maanden gehandhaafd bleven.

Volwassen patiënten met nierinsufficiëntie die nog niet worden gedialyseerd

In klinische studies die zijn uitgevoerd bij patiënten met CRF die niet werden gedialyseerd en die werden behandeld met epoëtine alfa bedroeg de gemiddelde therapieduur bijna vijf maanden. Deze patiënten reageerden op een therapie met epoëtine alfa op een manier die vergelijkbaar was met de respons die is waargenomen bij patiënten die dialyse ondergingen. Patiënten met CRF die niet worden gedialyseerd vertoonden een dosisafhankelijke en aanhoudende stijging van de hematocrietwaarde wanneer epoëtine alfa werd toegediend via ofwel een intraveneuze of een subcutane weg. Vergelijkbare percentages van stijging van de hematocrietwaarde werden waargenomen wanneer epoëtine alfa via de ene of de andere weg werd toegediend. Bovendien is gebleken dat doses van epoëtine alfa van 75 tot 150 IE/kg per week de hematocrietwaarden handhaven op 36 tot 38% gedurende een periode tot zes maanden.

In 2 studies met langere doseringsintervallen van epoëtine alfa (3 maal per week, eenmaal per week, eenmaal per 2 weken en eenmaal per 4 weken) handhaafden sommige patiënten met langere doseringsintervallen de aangewezen hemoglobinewaarden niet en bereikten ze in het protocol gedefinieerde terugtrekkingscriteria voor de hemoglobinewaarde (0% in de groep van eenmaal per week, 3,7% in de groep van eenmaal per 2 weken en 3,3% in de groep van eenmaal per 4 weken).

Een gerandomiseerde, prospectieve studie evalueerde 1.432 anemische patiënten met chronisch nierfalen die geen dialyse ondergingen. Patiënten kregen een behandeling met epoëtine alfa toegewezen die gericht was op handhaving van een hemoglobinewaarde van 13,5 g/dl (hoger dan de aanbevolen waarde voor de hemoglobineconcentratie) of 11,3 g/dl. Een belangrijk cardiovasculair voorval (overlijden, myocardinfarct, beroerte of ziekenhuisopname voor congestief hartfalen) kwam voor bij 125 (18%) van de 715 patiënten in de hogere hemoglobinegroep, in vergelijking met 97 (14%) van de 717 patiënten in de lagere hemoglobinegroep (hazard ratio [HR] 1,3; 95% BI: 1,0; 1,7; P = 0,03).

Gepoolde *post hoc* analyses van klinische onderzoeken met ESA's zijn uitgevoerd bij patiënten met chronisch nierfalen (bij patiënten die dialyse ondergaan, die geen dialyse ondergaan, die diabeticus zijn en die geen diabeticus zijn). Er is een tendens waargenomen tot verhoogde risicoschattingen voor mortaliteit door welke oorzaak dan ook, cardiovasculaire en cerebrovasculaire voorvallen in verband met hogere cumulatieve doses van ESA, ongeacht de status van diabetes of dialyse (zie rubriek 4.2 en rubriek 4.4).

Behandeling van patiënten met door chemotherapie geïnduceerde anemie

Epoëtine alfa is onderzocht in klinische studies bij volwassen anemische kankerpatiënten met lymfoïde en vaste tumoren, en patiënten die diverse chemotherapieregimes kregen, waaronder regimes die wel en regimes die geen platina bevatten. In deze studies bleek epoëtine alfa dat 3 maal per week en eenmaal per week werd toegediend bij anemische kankerpatiënten te leiden tot een stijging van de hemoglobinewaarde en tot een afname van de noodzaak van transfusie na de eerste maand van therapie. In sommige studies werd de dubbelblinde fase gevolgd door een open-label fase; tijdens die open-label fase kregen alle patiënten epoëtine alfa en werd een handhaving van het effect waargenomen.

Beschikbaar bewijs duidt erop dat patiënten met hematologische maligniteiten en vaste tumoren gelijkwaardig reageren op een therapie met epoëtine alfa, en dat patiënten met of zonder tumorinfiltratie van het beenmerg gelijkwaardig reageren op een therapie met epoëtine alfa. Er werd een vergelijkbare intensiteit van chemotherapie aangetoond in de groep van epoëtine alfa en de placebogroep in de studies met chemotherapie, door een vergelijkbaar gebied onder de neutrofielentijdcurve, bij patiënten die werden behandeld met epoëtine alfa en patiënten die werden behandeld met placebo, alsook door een vergelijkbare proportie patiënten van wie het absolute aantal neutrofielen onder 1.000 en 500 cellen/ μ l daalde in de groepen die met epoëtine alfa werden behandeld en de groepen die met placebo werden behandeld.

In een prospectief, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek uitgevoerd bij 375 anemische patiënten met verschillende niet-myeloïde maligniteiten die platinavrije chemotherapie ontvingen, werd een significante afname van de anemiegerelateerde complicaties waargenomen (zoals vermoeidheid, minder energie en een daling van activiteit), gemeten met behulp van de volgende instrumenten en schalen: Functional Assessment of Cancer Therapy-Anaemia (FACT-An) algemene schaal, FACT-An vermoeidheidsschaal, en Cancer Linear Analogue Scale (CLAS). In twee andere, kleinere, gerandomiseerde, placebogecontroleerde onderzoeken kon op respectievelijk de EORTC-QLQ-C30 schaal of de CLAS geen significante verbetering van de kwaliteit-van-levenparameters worden aangetoond.

De overleving en tumorprogressie zijn onderzocht in vijf grote gecontroleerde onderzoeken waaraan in totaal 2.833 patiënten meededen. Vier van deze onderzoeken waren dubbelblind en placebogecontroleerd, één ervan was een open-label onderzoek. Voor de onderzoeken werden óf patiënten geworven die werden behandeld met chemotherapie (twee onderzoeken), óf er werden patiëntpopulaties gebruikt waarvoor ESA's niet geïndiceerd zijn: anemie bij patiënten met kanker die geen chemotherapie kregen, en patiënten met hoofd-halskanker die radiotherapie kregen. De gewenste hemoglobineconcentratiewaarde tijdens twee onderzoeken was > 13 g/dl (8,1 mmol/l); tijdens de

overige drie onderzoeken was die 12 tot 14 g/dl (7,5 tot 8,7 mmol/l). Tijdens het open-label onderzoek was er geen verschil in totale overleving tussen patiënten die werden behandeld met recombinant-humaan erythropoëtine en de controlegroep. Tijdens de vier placebogecontroleerde onderzoeken lagen de gevarenratio's voor totale overleving tussen 1,25 en 2,47 in het voordeel van de controlegroep. Deze onderzoeken vertoonden een consistente, onverklaarde, statistisch significant hogere mortaliteit bij patiënten met anemie gepaard met verscheidene vaak voorkomende kankersoorten die recombinant-humaan erythropoëtine kregen vergeleken met de controlegroep. De resultaten voor totale overleving tijdens de onderzoeken konden niet afdoende worden verklaard door verschillen in incidentie van trombose en verwante complicaties tussen patiënten die recombinant-humaan erythropoëtine kregen en patiënten uit de controlegroep.

Er is ook een gegevensanalyse op patiëntniveau uitgevoerd met meer dan 13.900 kankerpatiënten (chemo-, radio-, chemoradiotherapie of geen therapie) die deelnamen aan 53 gecontroleerde klinische onderzoeken met verscheidene epoëtinen. Een meta-analyse van de totale overlevingsgegevens gaf een puntschatting van de gevarenratio van 1,06 in het voordeel van de controles (95% BI: 1,00, 1,12; 53 onderzoeken en 13.933 patiënten) en voor de kankerpatiënten die chemotherapie kregen bedroeg de gevarenratio voor de totale overleving 1,04 (95% BI: 0,97, 1,11; 38 onderzoeken en 10.441 patiënten). Meta-analysen gaven ook consistent een significant verhoogde relatieve kans op trombo-embolische voorvallen aan bij kankerpatiënten die recombinant-humaan erythropoëtine kregen (zie rubriek 4.4).

Er werd een gerandomiseerde, open-label multicenter studie uitgevoerd bij 2.098 anemische vrouwen met gemetastaseerde borstkanker die eerstelijns- of tweedelijns-chemotherapie kregen. Dit was een non-inferioriteitsonderzoek bedoeld om een stijging van 15% van het risico op tumorprogressie of overlijden uit te sluiten voor epoëtine alfa plus de zorgstandaard (*standard of care*, SOC) ten opzichte van alleen SOC. De mediane progressievrije overleving (*progression free survival*, PSF) volgens beoordeling door een onderzoeker van de ziekteprogressie was 7,4 maanden in elke onderzoeksarm (HR 1,09; 95% BI: 0,99; 1,20), wat aangeeft dat de doelstelling van de studie niet is bereikt. Bij het klinische afkappunt waren er 1.337 overlijdens gerapporteerd. De mediane totale overleving in de groep die epoëtine alfa plus SOC kreeg, was 17,2 maanden vergeleken met 17,4 maanden in de groep die alleen SOC kreeg (HR 1,06; 95% BI: 0,95; 1,18). Significant minder patiënten kregen RBC-transfusies in de onderzoeksarm die epoëtine alfa plus SOC kreeg (5,8% versus 11,4%); er kregen echter significant meer patiënten trombotische vasculaire voorvallen in de onderzoeksarm die epoëtine alfa plus SOC kreeg (2,8% versus 1,4%).

Autoloog predonatieprogramma

Het effect van epoëtine alfa bij het vergemakkelijken van autologe bloeddonatie bij patiënten met lage hematocrietwaarden ($\leq 39\%$ en geen onderliggende anemie als gevolg van ijzertekort) die ingepland waren voor een grote orthopedische ingreep werd geëvalueerd in een dubbelblinde, placebogecontroleerde studie die werd uitgevoerd met 204 patiënten en een enkelblinde, placebogecontroleerde studie met 55 patiënten

In de dubbelblinde studie werden patiënten eenmaal per dag om de 3 tot 4 dagen gedurende 3 weken (totaal 6 doses) intraveneus behandeld met epoëtine alfa 600 IE/kg of placebo. Gemiddeld konden patiënten die met epoëtine alfa werden behandeld meer eenheden van bloed vooraf deponeren (4,5 eenheden) dan met placebo behandelde patiënten (3,0 eenheden).

In de enkelblinde studie werden patiënten eenmaal per dag om de 3 tot 4 dagen gedurende 3 weken (totaal 6 doses) intraveneus behandeld met epoëtine alfa 300 IE/kg of 600 IE/kg of placebo. Patiënten die met epoëtine alfa werden behandeld, konden ook significant meer eenheden van bloed vooraf deponeren (epoëtine alfa 300 IE/kg = 4,4 eenheden; epoëtine alfa 600 IE/kg = 4,7 eenheden) dan met placebo behandelde patiënten (2,9 eenheden).

Therapie met epoëtine alfa verminderde het risico van blootstelling aan allogeen bloed met 50% in vergelijking met patiënten die geen epoëtine alfa kregen.

Grote electieve orthopedische ingreep

Het effect van epoëtine alfa (300 IE/kg of 100 IE/kg) op de blootstelling aan allogene bloedtransfusie is geëvalueerd in een placebogecontroleerde, dubbelblinde, klinische studie bij volwassen patiënten

zonder ijzertekort die ingepland waren voor een grote electieve orthopedische ingreep van heup of knie. Epoëtine alfa werd subcutaan toegediend gedurende 10 dagen vóór de ingreep, op de dag van de ingreep en gedurende vier dagen na de ingreep. Patiënten werden gestratificeerd volgens hun uitgangswaarde van hemoglobine (≤ 10 g/dl, > 10 tot ≤ 13 g/dl en > 13 g/dl).

Met epoëtine alfa 300 IE/kg daalde het risico van allogene transfusie significant bij patiënten met een hemoglobinewaarde van > 10 tot ≤ 13 g/dl vóór de behandeling. Zestien procent van met epoëtine alfa 300 IE/kg behandelde, 23% van met epoëtine alfa 100 IE/kg behandelde en 45% van met placebo behandelde patiënten had een transfusie nodig.

Een open-label studie met parallelle groepen met volwassen personen zonder ijzertekort en met een hemoglobinewaarde van ≥ 10 tot ≤ 13 g/dl vóór de behandeling voor wie een grote orthopedische ingreep van heup of knie was ingepland, vergeleek epoëtine alfa 300 IE/kg subcutaan per dag gedurende 10 dagen vóór de ingreep, op de dag van de ingreep en gedurende vier dagen na de ingreep met epoëtine alfa 600 IE/kg subcutaan eenmaal per week gedurende 3 weken vóór de ingreep en op de dag van de ingreep.

Van vóór de behandeling tot vóór de ingreep was de gemiddelde stijging van de hemoglobinewaarde in de groep van 600 IE/kg wekelijks (1,44 g/dl) tweemaal zo groot als de gemiddelde stijging die werd waargenomen in de groep van 300 IE/kg dagelijks (0,73 g/dl). De gemiddelde hemoglobinewaarden waren vergelijkbaar voor de twee behandelingsgroepen gedurende de gehele postchirurgische periode.

De erythropoëtische respons die werd waargenomen in beide behandelingsgroepen resulteerde in vergelijkbare transfusiepercentages (16% in de groep van 600 IE/kg wekelijks en 20% in de groep van 300 IE/kg dagelijks).

Pediatrische patiënten

Chronisch nierfalen

Epoëtine alfa werd geëvalueerd in een open-label, niet-gerandomiseerde, 52 weken durende, klinische studie met open dosisbereik bij pediatrische CRF-patiënten die hemodialyse ondergingen. De mediane leeftijd van patiënten die in de studie werden opgenomen, bedroeg 11,6 jaar (bereik 0,5 tot 20,1 jaar).

Epoëtine alfa werd intraveneus toegediend bij 75 IE/kg/week verdeeld over 2 of 3 doses na de dialyse, getitreerd met 75 IE/kg/week met intervallen van 4 weken (tot een maximum van 300 IE/kg/week), om een stijging van 1 g/dl/maand te bereiken voor de hemoglobinewaarde. Het gewenste concentratiebereik van hemoglobine was 9,6 tot 11,2 g/dl. Eenentachtig procent van de patiënten bereikte de hemoglobineconcentratiewaarde. De mediane tijd tot de streefwaarde was 11 weken en de mediane dosis bij de streefwaarde was 150 IE/kg/week. Van de patiënten die de streefwaarde bereikten, had 90% daarbij een doseringsregime van 3 maal per week.

Na 52 weken bleef 57% van de patiënten in de studie, waarbij deze patiënten een mediane dosis van 200 IE/kg/week kregen.

Klinische gegevens over subcutane toediening bij kinderen zijn beperkt. In 5 kleine, niet-gecontroleerde open-label studies (aantal patiënten varieerde van 9-22, totaal N = 72) is epoëtine alfa subcutaan toegediend bij kinderen met begin doseringen van 100 IE/kg/week tot 150 IE/kg/week met de mogelijkheid om deze te verhogen tot 300 IE/kg/week. In deze studies werden de meeste patiënten nog niet gedialyseerd (N = 44), ondergingen 27 patiënten peritoneale dialyse en ondergingen er 2 hemodialyse; hun leeftijd liep uiteen van 4 maanden tot 17 jaar. Over het algemeen kennen deze studies methodologische beperkingen, maar de behandeling werd in verband gebracht met positieve trends naar hogere hemoglobinewaarden. Er werden geen onverwachte bijwerkingen gemeld (zie rubriek 4.2).

Door chemotherapie geïnduceerde anemie

Epoëtine alfa 600 IE/kg (eenmaal per week intraveneus of subcutaan toegediend) is onderzocht in een 16 weken durende gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie en in een 20 weken durende gerandomiseerde, gecontroleerde, open-label studie bij anemische pediatrische patiënten die

myelosuppressieve chemotherapie kregen voor de behandeling van verschillende niet-myeloïde maligniteiten uit de kindertijd.

In de 16 weken durende studie (n = 222) was er bij de met epoëtine alfa behandelde patiënten geen statistisch significant effect op door patiënten of ouders gerapporteerde scores op de Paediatric Quality of Life Inventory of Cancer Module vergeleken met placebo (primaire werkzaamheidseindpunt). Bovendien was er geen statistisch verschil in het aandeel patiënten dat pRBC-transfusies nodig had tussen de groep die epoëtine alfa kreeg en de placebogroep.

In de 20 weken durende studie (n = 225) werd er geen significant verschil waargenomen in het primaire werkzaamheidseindpunt, d.w.z. het aandeel patiënten dat een RBC-transfusie nodig had na dag 28 (62% van de patiënten die epoëtine alfa kregen versus 69% van de patiënten die standaardtherapie kregen).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na subcutane injectie bereiken serumwaarden van epoëtine alfa een piek tussen 12 en 18 uur na de dosis. Er was geen accumulatie na toediening van meerdere doses van 600 IE/kg, wekelijks subcutaan toegediend.

De absolute biologische beschikbaarheid van subcutaan injecteerbare epoëtine alfa is ongeveer 20% bij gezonde personen.

Distributie

Het gemiddelde distributievolume was 49,3 ml/kg na intraveneuze doses van 50 en 100 IE/kg bij gezonde personen. Na intraveneuze toediening van epoëtine alfa bij personen met chronisch nierfalen varieerde het distributievolume van respectievelijk 57-107 ml/kg na enkelvoudige dosering (12 IE/kg) tot 42-64 ml/kg na meervoudige dosering (48-192 IE/kg). Het distributievolume is bijgevolg enigszins groter dan de plasmaruimte.

Eliminatie

De halfwaardetijd van epoëtine alfa na intraveneuze toediening van meerdere doses is ongeveer 4 uur bij gezonde personen.

De halfwaardetijd bij de subcutane route wordt geschat op ongeveer 24 uur bij gezonde personen.

De gemiddelde CL/F voor het regime van 150 IE/kg 3 maal per week en het regime van 40.000 IE eenmaal per week bij gezonde personen was respectievelijk 31,2 en 12,6 ml/uur/kg. De gemiddelde CL/F voor het regime van 150 IE/kg 3 maal per week en het regime van 40.000 IE eenmaal per week bij de anemische kankerpatiënten was respectievelijk 45,8 en 11,3 ml/uur/kg. Bij de meeste anemische personen met kanker die cyclische chemotherapie kregen, was de CL/F lager na subcutane doses van 40.000 IE eenmaal per week en 150 IE/kg, 3 maal per week in vergelijking met de waarden voor gezonde personen.

Lineariteit/non-lineariteit

Bij gezonde personen werd een dosisevenredige stijging van serumconcentraties van epoëtine alfa waargenomen na intraveneuze toediening van 150 en 300 IE/kg, 3 maal per week. Subcutane toediening van enkelvoudige doses van 300 tot 2.400 IE/kg epoëtine alfa resulteerde in een lineair verband tussen gemiddelde C_{max} en de dosis, en tussen gemiddelde AUC en de dosis. Een omgekeerd evenredig verband tussen de schijnbare klaring en de dosis werd waargenomen bij gezonde personen.

In studies naar het verlengen van het doseringsinterval (40.000 IE eenmaal per week, en 80.000, 100.000 en 120.000 IE tweemaal per week) werd een lineair maar niet-dosisevenredig verband waargenomen tussen de gemiddelde C_{max} en de dosis, en tussen de gemiddelde AUC en de dosis bij *steady-state*.

Farmacokinetische/farmacodynamische relaties

Epoëtine alfa vertoont een dosisgerelateerd effect op hematologische parameters dat onafhankelijk is van de toedieningsweg.

Pediatrische patiënten

Een halfwaardetijd van ongeveer 6,2 tot 8,7 uur is gemeld bij kinderen met chronisch nierfalen na intraveneuze toediening van meerdere doses epoëtine alfa. Het farmacokinetische profiel van epoëtine alfa bij kinderen en adolescenten blijkt vergelijkbaar te zijn met dat van volwassenen.

De farmacokinetische gegevens over zuigelingen zijn beperkt.

Een studie met 7 te vroeg geboren zuigelingen met een zeer laag geboortegewicht en 10 gezonde volwassenen die i.v. erythropoëtine kregen, duidde erop dat het distributievolume bij de te vroeg geboren zuigelingen ongeveer 1,5 tot 2 keer hoger was dan bij de gezonde volwassenen; en de klaring was ongeveer 3 keer hoger bij de te vroeg geboren zuigelingen dan bij de gezonde volwassenen.

Nierfunctiestoornis

Bij patiënten met chronisch nierfalen is de halfwaardetijd van intraveneus toegediend epoëtine alfa ongeveer 5 uur, enigszins langer dan bij gezonde personen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In toxicologische onderzoeken met herhaalde dosering bij honden en ratten, maar niet bij apen, ging de behandeling met epoëtine alfa gepaard met subklinische beenmergfibrose. Beenmergfibrose is een bekende complicatie van chronisch nierfalen bij de mens en mogelijk is er een verband met secundaire hyperparathyreoïdie of onbekende factoren. In een onderzoek waarin hemodialysepatiënten gedurende 3 jaar met epoëtine alfa werden behandeld, was de incidentie van beenmergfibrose niet verhoogd in vergelijking met een vergelijkbare controlegroep van dialysepatiënten die niet met epoëtine alfa waren behandeld.

Epoëtine alfa induceert geen bacteriële genmutatie (Ames-test), chromosomale afwijkingen in zoogdiercellen, micronuclei in muizen of genmutatie op de HGPRT-locus.

Er zijn geen langetermijn carcinogeniteitsonderzoeken uitgevoerd. Conflicterende rapporten in de literatuur, gebaseerd op *in vitro* bevindingen met humane tumormonsters, duiden erop dat erythropoëten een rol kunnen spelen bij het bevorderen van woekering van tumoren. De betekenis ervan in de klinische situatie is onzeker.

In celkweken van humane beenmergcellen stimuleert epoëtine alfa specifiek de erythropoëse en heeft het geen invloed op de leukopoëse. Er werd geen cytotoxische werking van epoëtine alfa op beenmergcellen aangetoond.

In experimenteel onderzoek bij dieren is aangetoond dat epoëtine alfa het foetale lichaamsgewicht verlaagt, de ossificatie vertraagt en de foetale mortaliteit verhoogt wanneer het wordt toegediend in wekelijkse doses van ongeveer 20 maal de aanbevolen wekelijkse dosis voor de mens. Deze veranderingen worden geïnterpreteerd als secundair aan de gedaalde gewichtstoename van de moeder, en het belang voor de mens is niet bekend bij therapeutische dosisniveaus.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat
Dinatriumfosfaatdihydraat
Natriumchloride
Glycine
Polysorbaat 80
Water voor injecties
Zoutzuur (voor aanpassing van de pH)
Natriumhydroxide (voor aanpassing van de pH)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Gekoeld bewaren en transporteren (2°C tot 8°C). Dit temperatuurbereik moet nauwgezet worden gehandhaafd tot toediening bij de patiënt.

Voor ambulante gebruik mag het product uit de koelkast worden genomen, zonder het erin terug te plaatsen, gedurende een periode van maximaal 3 dagen bij een temperatuur beneden 25°C. Als het geneesmiddel aan het einde van deze periode niet is gebruikt, moet het worden vernietigd.

Niet in de vriezer bewaren en niet schudden.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Vorgevulde spuit (type-I-glas), met of zonder veiligheidsbescherming voor de naald, afgesloten met een zuigerstop (rubber met Teflon-laagje) verzegeld in een blisterverpakking.

Epoetin alfa HEXAL 1.000 IE/0,5 ml oplossing voor injectie in een vorgevulde spuit

Elke vorgevulde spuit bevat 0,5 ml oplossing voor injectie.

Verpakkingen met 1 of 6 spuiten.

Epoetin alfa HEXAL 2.000 IE/1 ml oplossing voor injectie in een vorgevulde spuit

Elke vorgevulde spuit bevat 1 ml oplossing voor injectie.

Verpakkingen met 1 of 6 spuiten.

Epoetin alfa HEXAL 3.000 IE/0,3 ml oplossing voor injectie in een vorgevulde spuit

Elke vorgevulde spuit bevat 0,3 ml oplossing voor injectie.

Verpakkingen met 1 of 6 spuiten.

Epoetin alfa HEXAL 4.000 IE/0,4 ml oplossing voor injectie in een vorgevulde spuit

Elke vorgevulde spuit bevat 0,4 ml oplossing voor injectie.

Verpakkingen met 1 of 6 spuiten.

Epoetin alfa HEXAL 5.000 IE/0,5 ml oplossing voor injectie in een vorgevulde spuit

Elke vorgevulde spuit bevat 0,5 ml oplossing voor injectie.

Verpakkingen met 1 of 6 spuiten.

Epoetin alfa HEXAL 6.000 IE/0,6 ml oplossing voor injectie in een vorgevulde spuit

Elke vorgevulde spuit bevat 0,6 ml oplossing voor injectie.

Verpakkingen met 1 of 6 spuiten.

Epoetin alfa HEXAL 7.000 IE/0,7 ml oplossing voor injectie in een vorgevulde spuit

Elke vorgevulde spuit bevat 0,7 ml oplossing voor injectie.

Verpakkingen met 1 of 6 spuiten.

Epoetin alfa HEXAL 8.000 IE/0,8 ml oplossing voor injectie in een vorgevulde spuit

Elke vorgevulde spuit bevat 0,8 ml oplossing voor injectie.

Verpakkingen met 1 of 6 spuiten.

Epoetin alfa HEXAL 9.000 IE/0,9 ml oplossing voor injectie in een vorgevulde spuit

Elke vorgevulde spuit bevat 0,9 ml oplossing voor injectie.

Verpakkingen met 1 of 6 spuiten.

Epoetin alfa HEXAL 10.000 IE/1 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Elke voorgevulde spuit bevat 1 ml oplossing voor injectie.

Verpakkingen met 1 of 6 spuiten.

Epoetin alfa HEXAL 20.000 IE/0,5 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Elke voorgevulde spuit bevat 0,5 ml oplossing voor injectie.

Verpakkingen met 1, 4 of 6 spuiten.

Epoetin alfa HEXAL 30.000 IE/0,75 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Elke voorgevulde spuit bevat 0,75 ml oplossing voor injectie.

Verpakkingen met 1, 4 of 6 spuiten.

Epoetin alfa HEXAL 40.000 IE/1 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Elke voorgevulde spuit bevat 1 ml oplossing voor injectie.

Verpakkingen met 1, 4 of 6 spuiten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Epoetin alfa HEXAL mag niet worden gebruikt en moet worden weggegooid

- als de vloeistof verkleurd is of als u kunt zien dat er deeltjes in drijven,
- als de verzegeling is verbroken,
- als u weet of denkt dat de oplossing per ongeluk bevroren kan zijn geweest, of
- als de koelkast niet goed heeft gewerkt.

De voorgevulde spuiten zijn klaar voor gebruik (zie rubriek 4.2). De voorgevulde spuit mag niet worden geschud. Op de spuiten zijn ringen aangebracht voor de maatverdeling, zodat eventueel ook gebruik van een deel van de spuit mogelijk is. Elke ring komt overeen met een volume van 0,1 ml. Het product is uitsluitend bedoeld voor eenmalig gebruik. Neem niet meer dan één dosis Epoetin alfa HEXAL uit elke spuit en gooi de oplossing die u niet gebruikt vóór het injecteren weg.

Gebruik van de voorgevulde spuit met veiligheidsbescherming voor de naald

De veiligheidsbescherming voor de naald bedekt de naald na de injectie om letsel door naaldprikken te voorkomen. Dit heeft geen invloed op de normale werking van de spuit. Duw de plunjer langzaam en gelijkmatig omlaag, totdat de hele dosis is toegediend en de plunjer niet verder kan worden geduwd. Verwijder, terwijl u druk houdt op de plunjer, de spuit uit de patiënt. De veiligheidsbescherming van de naald zal de naald bedekken wanneer de plunjer wordt losgelaten.

Gebruik van de voorgevulde spuit zonder veiligheidsbescherming voor de naald

Dien de dosis toe volgens standaardprotocol.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Hexal AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Duitsland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Epoetin alfa HEXAL 1.000 IE/0,5 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

EU/1/07/411/001

EU/1/07/411/002

EU/1/07/411/027

EU/1/07/411/028

Epoetin alfa HEXAL 2.000 IE/1 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

EU/1/07/411/003

EU/1/07/411/004

EU/1/07/411/029

EU/1/07/411/030

Epoetin alfa HEXAL 3.000 IE/0,3 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

EU/1/07/411/005

EU/1/07/411/006

EU/1/07/411/031

EU/1/07/411/032

Epoetin alfa HEXAL 4.000 IE/0,4 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

EU/1/07/411/007

EU/1/07/411/008

EU/1/07/411/033

EU/1/07/411/034

Epoetin alfa HEXAL 5.000 IE/0,5 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

EU/1/07/411/009

EU/1/07/411/010

EU/1/07/411/035

EU/1/07/411/036

Epoetin alfa HEXAL 6.000 IE/0,6 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

EU/1/07/411/011

EU/1/07/411/012

EU/1/07/411/037

EU/1/07/411/038

Epoetin alfa HEXAL 7.000 IE/0,7 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

EU/1/07/411/017

EU/1/07/411/018

EU/1/07/411/039

EU/1/07/411/040

Epoetin alfa HEXAL 8.000 IE/0,8 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

EU/1/07/411/013

EU/1/07/411/014

EU/1/07/411/041

EU/1/07/411/042

Epoetin alfa HEXAL 9.000 IE/0,9 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

EU/1/07/411/019

EU/1/07/411/020

EU/1/07/411/043

EU/1/07/411/044

Epoetin alfa HEXAL 10.000 IE/1 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

EU/1/07/411/015

EU/1/07/411/016
EU/1/07/411/045
EU/1/07/411/046

Epoetin alfa HEXAL 20.000 IE/0,5 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

EU/1/07/411/021
EU/1/07/411/022
EU/1/07/411/047
EU/1/07/411/053
EU/1/07/411/048

Epoetin alfa HEXAL 30.000 IE/0,75 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

EU/1/07/411/023
EU/1/07/411/024
EU/1/07/411/049
EU/1/07/411/054
EU/1/07/411/050

Epoetin alfa HEXAL 40.000 IE/1 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

EU/1/07/411/025
EU/1/07/411/026
EU/1/07/411/051
EU/1/07/411/055
EU/1/07/411/052

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 augustus 2007

Datum van laatste verlenging: 18 juni 2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANTEN VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANTEN VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikanten van de biologisch werkzame stof

Rentschler Biotechnologie GmbH
Erwin-Rentschler-Strasse 21
D-88471 Laupheim
Duitsland

Lek Pharmaceuticals d.d.
Kolodvorska 27
SI-1234 Menges
Slovenië

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6336 Langkampfen
Oostenrijk

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Epoetin alfa HEXAL 1.000 IE/0,5 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

epoëtine alfa

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 voorgevulde spuit van 0,5 ml bevat 1.000 internationale eenheden (IE) overeenkomend met 8,4 microgram epoëtine alfa.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat, dinatriumfosfaatdihydraat, natriumchloride, glycine, polysorbaat 80, zoutzuur (voor aanpassing van de pH), natriumhydroxide (voor aanpassing van de pH) en water voor injecties.

Raadpleeg voor meer informatie de bijsluiter.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit.

1 voorgevulde spuit van 0,5 ml

6 voorgevulde spuiten van 0,5 ml

1 voorgevulde spuit van 0,5 ml met veiligheidsbescherming voor de naald

6 voorgevulde spuiten van 0,5 ml met veiligheidsbescherming voor de naald

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor subcutaan en intraveneus gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Niet schudden.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Gekoeld bewaren en transporteren (2°C – 8°C).
Niet in de vriezer bewaren.

De voorgevulde spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Hexal AG, Industriestrasse 25, D-83607 Holzkirchen, Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/07/411/001
EU/1/07/411/002
EU/1/07/411/027
EU/1/07/411/028

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Epoetin alfa HEXAL 1.000 IE/0,5 ml

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET/SPUIT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Epoetin alfa HEXAL 1.000 IE/0,5 ml injectievloeistof

epoëtine alfa
IV/SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Epoetin alfa HEXAL 2.000 IE/1 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

epoëtine alfa

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 voorgevulde spuit van 1 ml bevat 2.000 internationale eenheden (IE) overeenkomend met 16,8 microgram epoëtine alfa.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat, dinatriumfosfaatdihydraat, natriumchloride, glycine, polysorbaat 80, zoutzuur (voor aanpassing van de pH), natriumhydroxide (voor aanpassing van de pH) en water voor injecties.

Raadpleeg voor meer informatie de bijsluiter.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit.

1 voorgevulde spuit van 1 ml

6 voorgevulde spuiten van 1 ml

1 voorgevulde spuit van 1 ml met veiligheidsbescherming voor de naald

6 voorgevulde spuiten van 1 ml met veiligheidsbescherming voor de naald

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor subcutaan en intraveneus gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Niet schudden.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Gekoeld bewaren en transporteren (2°C – 8°C).
Niet in de vriezer bewaren.

De voorgevulde spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Hexal AG, Industriestrasse 25, D-83607 Holzkirchen, Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/07/411/003
EU/1/07/411/004
EU/1/07/411/029
EU/1/07/411/030

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Epoetin alfa HEXAL 2.000 IE/1 ml

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET/SPUIT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Epoetin alfa HEXAL 2.000 IE/1 ml injectievloeistof

epoëtine alfa
IV/SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Epoetin alfa HEXAL 3.000 IE/0,3 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

epoëtine alfa

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 voorgevulde spuit van 0,3 ml bevat 3.000 internationale eenheden (IE) overeenkomend met 25,2 microgram epoëtine alfa.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat, dinatriumfosfaatdihydraat, natriumchloride, glycine, polysorbaat 80, zoutzuur (voor aanpassing van de pH), natriumhydroxide (voor aanpassing van de pH) en water voor injecties.

Raadpleeg voor meer informatie de bijsluiter.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit.

1 voorgevulde spuit van 0,3 ml

6 voorgevulde spuiten van 0,3 ml

1 voorgevulde spuit van 0,3 ml met veiligheidsbescherming voor de naald

6 voorgevulde spuiten van 0,3 ml met veiligheidsbescherming voor de naald

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor subcutaan en intraveneus gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Niet schudden.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Gekoeld bewaren en transporteren (2°C – 8°C).
Niet in de vriezer bewaren.

De voorgevulde spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Hexal AG, Industriestrasse 25, D-83607 Holzkirchen, Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/07/411/005
EU/1/07/411/006
EU/1/07/411/031
EU/1/07/411/032

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Epoetin alfa HEXAL 3.000 IE/0,3 ml

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET/SPUIT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Epoetin alfa HEXAL 3.000 IE/0,3 ml injectievloeistof

epoëtine alfa
IV/SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Epoetin alfa HEXAL 4.000 IE/0,4 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

epoëtine alfa

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 voorgevulde spuit van 0,4 ml bevat 4.000 internationale eenheden (IE) overeenkomend met 33,6 microgram epoëtine alfa.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat, dinatriumfosfaatdihydraat, natriumchloride, glycine, polysorbaat 80, zoutzuur (voor aanpassing van de pH), natriumhydroxide (voor aanpassing van de pH) en water voor injecties.

Raadpleeg voor meer informatie de bijsluiter.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit.

1 voorgevulde spuit van 0,4 ml

6 voorgevulde spuiten van 0,4 ml

1 voorgevulde spuit van 0,4 ml met veiligheidsbescherming voor de naald

6 voorgevulde spuiten van 0,4 ml met veiligheidsbescherming voor de naald

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor subcutaan en intraveneus gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Niet schudden.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Gekoeld bewaren en transporteren (2°C – 8°C).
Niet in de vriezer bewaren.

De voorgevulde spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Hexal AG, Industriestrasse 25, D-83607 Holzkirchen, Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/07/411/007
EU/1/07/411/008
EU/1/07/411/033
EU/1/07/411/034

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Epoetin alfa HEXAL 4.000 IE/0,4 ml

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET/SPUIT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Epoetin alfa HEXAL 4.000 IE/0,4 ml injectievloeistof

epoëtine alfa
IV/SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Epoetin alfa HEXAL 5.000 IE/0,5 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

epoëtine alfa

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 voorgevulde spuit van 0,5 ml bevat 5.000 internationale eenheden (IE) overeenkomend met 42,0 microgram epoëtine alfa.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat, dinatriumfosfaatdihydraat, natriumchloride, glycine, polysorbaat 80, zoutzuur (voor aanpassing van de pH), natriumhydroxide (voor aanpassing van de pH) en water voor injecties.

Raadpleeg voor meer informatie de bijsluiter.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit.

1 voorgevulde spuit van 0,5 ml

6 voorgevulde spuiten van 0,5 ml

1 voorgevulde spuit van 0,5 ml met veiligheidsbescherming voor de naald

6 voorgevulde spuiten van 0,5 ml met veiligheidsbescherming voor de naald

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor subcutaan en intraveneus gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Niet schudden.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Gekoeld bewaren en transporteren (2°C – 8°C).
Niet in de vriezer bewaren.

De voorgevulde spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Hexal AG, Industriestrasse 25, D-83607 Holzkirchen, Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/07/411/009
EU/1/07/411/010
EU/1/07/411/035
EU/1/07/411/036

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Epoetin alfa HEXAL 5.000 IE/0,5 ml

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET/SPUIT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Epoetin alfa HEXAL 5.000 IE/0,5 ml injectievloeistof

epoëtine alfa
IV/SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Epoetin alfa HEXAL 6.000 IE/0,6 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

epoëtine alfa

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 voorgevulde spuit van 0,6 ml bevat 6.000 internationale eenheden (IE) overeenkomend met 50,4 microgram epoëtine alfa.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat, dinatriumfosfaatdihydraat, natriumchloride, glycine, polysorbaat 80, zoutzuur (voor aanpassing van de pH), natriumhydroxide (voor aanpassing van de pH) en water voor injecties.

Raadpleeg voor meer informatie de bijsluiter.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit.

1 voorgevulde spuit van 0,6 ml

6 voorgevulde spuiten van 0,6 ml

1 voorgevulde spuit van 0,6 ml met veiligheidsbescherming voor de naald

6 voorgevulde spuiten van 0,6 ml met veiligheidsbescherming voor de naald

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor subcutaan en intraveneus gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Niet schudden.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Gekoeld bewaren en transporteren (2°C – 8°C).
Niet in de vriezer bewaren.

De voorgevulde spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Hexal AG, Industriestrasse 25, D-83607 Holzkirchen, Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/07/411/011
EU/1/07/411/012
EU/1/07/411/037
EU/1/07/411/038

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Epoetin alfa HEXAL 6.000 IE/0,6 ml

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET/SPUIT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Epoetin alfa HEXAL 6.000 IE/0,6 ml injectievloeistof

epoëtine alfa
IV/SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Epoetin alfa HEXAL 7.000 IE/0,7 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

epoëtine alfa

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 voorgevulde spuit van 0,7 ml bevat 7.000 internationale eenheden (IE) overeenkomend met 58,8 microgram epoëtine alfa.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat, dinatriumfosfaatdihydraat, natriumchloride, glycine, polysorbaat 80, zoutzuur (voor aanpassing van de pH), natriumhydroxide (voor aanpassing van de pH) en water voor injecties.

Raadpleeg voor meer informatie de bijsluiter.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit.

1 voorgevulde spuit van 0,7 ml

6 voorgevulde spuiten van 0,7 ml

1 voorgevulde spuit van 0,7 ml met veiligheidsbescherming voor de naald

6 voorgevulde spuiten van 0,7 ml met veiligheidsbescherming voor de naald

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor subcutaan en intraveneus gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Niet schudden.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Gekoeld bewaren en transporteren (2°C – 8°C).
Niet in de vriezer bewaren.

De voorgevulde spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Hexal AG, Industriestrasse 25, D-83607 Holzkirchen, Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/07/411/017
EU/1/07/411/018
EU/1/07/411/039
EU/1/07/411/040

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Epoetin alfa HEXAL 7.000 IE/0,7 ml

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET/SPUIT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Epoetin alfa HEXAL 7.000 IE/0,7 ml injectievloeistof

epoëtine alfa
IV/SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Epoetin alfa HEXAL 8.000 IE/0,8 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

epoëtine alfa

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 voorgevulde spuit van 0,8 ml bevat 8.000 internationale eenheden (IE) overeenkomend met 67,2 microgram epoëtine alfa.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat, dinatriumfosfaatdihydraat, natriumchloride, glycine, polysorbaat 80, zoutzuur (voor aanpassing van de pH), natriumhydroxide (voor aanpassing van de pH) en water voor injecties.

Raadpleeg voor meer informatie de bijsluiter.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit.

1 voorgevulde spuit van 0,8 ml

6 voorgevulde spuiten van 0,8 ml

1 voorgevulde spuit van 0,8 ml met veiligheidsbescherming voor de naald

6 voorgevulde spuiten van 0,8 ml met veiligheidsbescherming voor de naald

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor subcutaan en intraveneus gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Niet schudden.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Gekoeld bewaren en transporteren (2°C – 8°C).
Niet in de vriezer bewaren.

De voorgevulde spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Hexal AG, Industriestrasse 25, D-83607 Holzkirchen, Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/07/411/013
EU/1/07/411/014
EU/1/07/411/041
EU/1/07/411/042

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Epoetin alfa HEXAL 8.000 IE/0,8 ml

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET/SPUIT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Epoetin alfa HEXAL 8.000 IE/0,8 ml injectievloeistof

epoëtine alfa
IV/SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Epoetin alfa HEXAL 9.000 IE/0,9 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

epoëtine alfa

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 voorgevulde spuit van 0,9 ml bevat 9.000 internationale eenheden (IE) overeenkomend met 75,6 microgram epoëtine alfa.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat, dinatriumfosfaatdihydraat, natriumchloride, glycine, polysorbaat 80, zoutzuur (voor aanpassing van de pH), natriumhydroxide (voor aanpassing van de pH) en water voor injecties.

Raadpleeg voor meer informatie de bijsluiter.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit.

1 voorgevulde spuit van 0,9 ml

6 voorgevulde spuiten van 0,9 ml

1 voorgevulde spuit van 0,9 ml met veiligheidsbescherming voor de naald

6 voorgevulde spuiten van 0,9 ml met veiligheidsbescherming voor de naald

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor subcutaan en intraveneus gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Niet schudden.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Gekoeld bewaren en transporteren (2°C – 8°C).
Niet in de vriezer bewaren.

De voorgevulde spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Hexal AG, Industriestrasse 25, D-83607 Holzkirchen, Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/07/411/019
EU/1/07/411/020
EU/1/07/411/043
EU/1/07/411/044

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Epoetin alfa HEXAL 9.000 IE/0,9 ml

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET/SPUIT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Epoetin alfa HEXAL 9.000 IE/0,9 ml injectievloeistof

epoëtine alfa
IV/SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Epoetin alfa HEXAL 10.000 IE/1 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

epoëtine alfa

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 voorgevulde spuit van 1 ml bevat 10.000 internationale eenheden (IE) overeenkomend met 84,0 microgram epoëtine alfa.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat, dinatriumfosfaatdihydraat, natriumchloride, glycine, polysorbaat 80, zoutzuur (voor aanpassing van de pH), natriumhydroxide (voor aanpassing van de pH) en water voor injecties.

Raadpleeg voor meer informatie de bijsluiter.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit.

1 voorgevulde spuit van 1 ml

6 voorgevulde spuiten van 1 ml

1 voorgevulde spuit van 1 ml met veiligheidsbescherming voor de naald

6 voorgevulde spuiten van 1 ml met veiligheidsbescherming voor de naald

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor subcutaan en intraveneus gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Niet schudden.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Gekoeld bewaren en transporteren (2°C – 8°C).
Niet in de vriezer bewaren.

De voorgevulde spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Hexal AG, Industriestrasse 25, D-83607 Holzkirchen, Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/07/411/015
EU/1/07/411/016
EU/1/07/411/045
EU/1/07/411/046

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Epoetin alfa HEXAL 10.000 IE/1 ml

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET/SPUIT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Epoetin alfa HEXAL 10.000 IE/1 ml injectievloeistof

epoëtine alfa
IV/SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Epoetin alfa HEXAL 20.000 IE/0,5 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

epoëtine alfa

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 voorgevulde spuit van 0,5 ml bevat 20.000 internationale eenheden (IE) overeenkomend met 168,0 microgram epoëtine alfa.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat, dinatriumfosfaatdihydraat, natriumchloride, glycine, polysorbaat 80, zoutzuur (voor aanpassing van de pH), natriumhydroxide (voor aanpassing van de pH) en water voor injecties.

Raadpleeg voor meer informatie de bijsluiter.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit.

1 voorgevulde spuit van 0,5 ml

6 voorgevulde spuiten van 0,5 ml

1 voorgevulde spuit van 0,5 ml met veiligheidsbescherming voor de naald

4 voorgevulde spuiten van 0,5 ml met veiligheidsbescherming voor de naald

6 voorgevulde spuiten van 0,5 ml met veiligheidsbescherming voor de naald

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor subcutaan en intraveneus gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Niet schudden.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Gekoeld bewaren en transporteren (2°C – 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

De voorgevulde spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Hexal AG, Industriestrasse 25, D-83607 Holzkirchen, Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/07/411/021

EU/1/07/411/022

EU/1/07/411/047

EU/1/07/411/053

EU/1/07/411/048

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Epoetin alfa HEXAL 20.000 IE/0,5 ml

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET/SPUIT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Epoetin alfa HEXAL 20.000 IE/0,5 ml injectievloeistof

epoëtine alfa
IV/SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Epoetin alfa HEXAL 30.000 IE/0,75 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

epoëtine alfa

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 voorgevulde spuit van 0,75 ml bevat 30.000 internationale eenheden (IE) overeenkomend met 252,0 microgram epoëtine alfa.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat, dinatriumfosfaatdihydraat, natriumchloride, glycine, polysorbaat 80, zoutzuur (voor aanpassing van de pH), natriumhydroxide (voor aanpassing van de pH) en water voor injecties.

Raadpleeg voor meer informatie de bijsluiter.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit.

1 voorgevulde spuit van 0,75 ml

6 voorgevulde spuiten van 0,75 ml

1 voorgevulde spuit van 0,75 ml met veiligheidsbescherming voor de naald

4 voorgevulde spuiten van 0,75 ml met veiligheidsbescherming voor de naald

6 voorgevulde spuiten van 0,75 ml met veiligheidsbescherming voor de naald

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor subcutaan en intraveneus gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Niet schudden.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Gekoeld bewaren en transporteren (2°C – 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

De gevulde spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Hexal AG, Industriestrasse 25, D-83607 Holzkirchen, Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/07/411/023

EU/1/07/411/024

EU/1/07/411/049

EU/1/07/411/054

EU/1/07/411/050

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Epoetin alfa HEXAL 30.000 IE/0,75 ml

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET/SPUIT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Epoetin alfa HEXAL 30.000 IE/0,75 ml injectievloeistof

epoëtine alfa
IV/SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Epoetin alfa HEXAL 40.000 IE/1 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

epoëtine alfa

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 voorgevulde spuit van 1 ml bevat 40.000 internationale eenheden (IE) overeenkomend met 336,0 microgram epoëtine alfa.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat, dinatriumfosfaatdihydraat, natriumchloride, glycine, polysorbaat 80, zoutzuur (voor aanpassing van de pH), natriumhydroxide (voor aanpassing van de pH) en water voor injecties.

Raadpleeg voor meer informatie de bijsluiter.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit.

1 voorgevulde spuit van 1 ml

6 voorgevulde spuiten van 1 ml

1 voorgevulde spuit van 1 ml met veiligheidsbescherming voor de naald

4 voorgevulde spuiten van 1 ml met veiligheidsbescherming voor de naald

6 voorgevulde spuiten van 1 ml met veiligheidsbescherming voor de naald

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor subcutaan en intraveneus gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Niet schudden.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Gekoeld bewaren en transporteren (2°C – 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

De voorgevulde spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Hexal AG, Industriestrasse 25, D-83607 Holzkirchen, Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/07/411/025

EU/1/07/411/026

EU/1/07/411/051

EU/1/07/411/055

EU/1/07/411/052

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Epoetin alfa HEXAL 40.000 IE/1 ml

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET/SPUIT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Epoetin alfa HEXAL 40.000 IE/1 ml injectievloeistof

epoëtine alfa
IV/SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

- Epoetin alfa HEXAL 1.000 IE/0,5 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit**
- Epoetin alfa HEXAL 2.000 IE/1 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit**
- Epoetin alfa HEXAL 3.000 IE/0,3 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit**
- Epoetin alfa HEXAL 4.000 IE/0,4 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit**
- Epoetin alfa HEXAL 5.000 IE/0,5 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit**
- Epoetin alfa HEXAL 6.000 IE/0,6 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit**
- Epoetin alfa HEXAL 7.000 IE/0,7 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit**
- Epoetin alfa HEXAL 8.000 IE/0,8 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit**
- Epoetin alfa HEXAL 9.000 IE/0,9 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit**
- Epoetin alfa HEXAL 10.000 IE/1 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit**
- Epoetin alfa HEXAL 20.000 IE/0,5 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit**
- Epoetin alfa HEXAL 30.000 IE/0,75 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit**
- Epoetin alfa HEXAL 40.000 IE/1 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit**
epoëtine alfa

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Epoetin alfa HEXAL en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Epoetin alfa HEXAL en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Epoetin alfa HEXAL bevat de werkzame stof epoëtine alfa, een eiwit dat het beenmerg stimuleert om meer rode bloedcellen aan te maken. Rode bloedcellen bevatten hemoglobine, een stof die zuurstof door het lichaam vervoert. Epoëtine alfa is een kopie van het menselijke eiwit erythropoëtine en werkt op dezelfde wijze.

Epoetin alfa HEXAL wordt gebruikt voor de behandeling van symptomatische bloedarmoede (anemie) die wordt veroorzaakt door nierziekte:

- bij kinderen die hemodialyse ondergaan
- bij volwassenen die hemodialyse of peritoneale dialyse ondergaan
- bij volwassenen met ernstige anemie die nog niet worden gedialyseerd

Als u een nierziekte heeft, kan het zijn dat u te weinig rode bloedcellen heeft wanneer uw nieren niet genoeg erythropoëetine produceren. Deze stof is noodzakelijk voor het aanmaken van rode bloedcellen. Epoetin alfa HEXAL wordt voorgeschreven om uw beenmerg te stimuleren om meer rode bloedcellen aan te maken.

Epoetin alfa HEXAL wordt gebruikt voor de behandeling van anemie bij volwassenen die met chemotherapie worden behandeld voor vaste tumoren, voor maligne lymfomen of multipel myeloom (beenmergkanker) en die mogelijk een bloedtransfusie nodig hebben. Epoetin alfa HEXAL kan de noodzaak van een bloedtransfusie verkleinen bij deze patiënten.

Epoetin alfa HEXAL wordt gebruikt bij matig anemische volwassenen die, voordat ze worden geopereerd, een deel van hun bloed doneren, zodat het tijdens of na de operatie aan ze teruggegeven kan worden. Omdat Epoetin alfa HEXAL de aanmaak van rode bloedcellen stimuleert, kunnen artsen bij deze personen meer bloed afnemen.

Epoetin alfa HEXAL wordt gebruikt bij matig anemische volwassenen die binnenkort een grote orthopedische operatie ondergaan (bijvoorbeeld een operatie voor een nieuwe heup of knie), om de mogelijke noodzaak van een bloedtransfusie te verkleinen.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- **U bent allergisch** voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- **Bij u is de diagnose Pure Red Cell Aplasia gesteld** (het beenmerg kan dan niet genoeg rode bloedcellen aanmaken) na eerdere behandeling met een middel dat de aanmaak van rode bloedcellen stimuleert (inclusief Epoetin alfa HEXAL). Zie rubriek 4.
- **U heeft een hoge bloeddruk** die niet goed met medicijnen onder controle te houden is.
- Om de aanmaak van uw rode bloedcellen te stimuleren (zodat de artsen meer bloed bij u kunnen afnemen) **als u tijdens of na de operatie geen transfusies met uw eigen bloed kunt ontvangen**.
- **U moet binnenkort een grote electieve orthopedische ingreep ondergaan** (u krijgt bijvoorbeeld een nieuwe heup of knie) en u:
 - heeft een ernstige hartziekte
 - heeft ernstige aandoeningen aan de aders en slagaders
 - heeft onlangs een hartaanval of beroerte doorgemaakt
 - kunt geen medicijnen gebruiken om uw bloed te verdunnen.

Het kan zijn dat Epoetin alfa HEXAL niet geschikt is voor u. Overleg met uw arts. Sommige mensen moeten, als ze Epoetin alfa HEXAL gebruiken, ook medicijnen gebruiken om het risico op bloedstolsels te verkleinen. **Als u geen medicijnen kunt gebruiken die de vorming van bloedstolsels tegengaan, mag u geen Epoetin alfa HEXAL gebruiken.**

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt.

Epoetin alfa HEXAL en andere producten die de aanmaak van rode bloedcellen stimuleren, kunnen bij alle patiënten het risico op de vorming van bloedstolsels verhogen. Dit risico kan groter zijn als u andere risicofactoren heeft voor de vorming van bloedstolsels (*bijvoorbeeld als u in het verleden een bloedstolsel heeft gehad of overgewicht, diabetes of een hartziekte heeft, of als u lange tijd niet kunt lopen vanwege een operatie of ziekte*). Vertel uw arts deze dingen. Uw arts zal u helpen te beslissen of Epoetin alfa HEXAL geschikt is voor u.

Het is belangrijk dat u het uw arts vertelt als een van de volgende situaties op u van toepassing is. Het kan zijn dat u Epoetin alfa HEXAL toch kunt gebruiken, maar overleg dit eerst met uw arts.

Als u weet dat u lijdt aan, of in het verleden heeft geleden aan:

- **hoge bloeddruk**
- **epileptische aanvallen of toevallen**
- **leverziekte**
- **anemie door andere oorzaken**
- **porfyrie (een zeldzame bloedstoornis).**

Als u kankerpatiënt bent, moet u zich realiseren dat middelen die de aanmaak van rode bloedcellen stimuleren (zoals Epoetin alfa HEXAL), kunnen werken als een groeifactor en daarom in theorie ook de voortgang (progressie) van uw kanker kunnen stimuleren.

Afhankelijk van uw persoonlijke situatie kan een bloedtransfusie de voorkeur hebben. Overleg dit met uw arts.

Als u een patiënt met hepatitis C bent en interferon en ribavirine krijgt, moet u dit met uw arts bespreken. Dit is omdat een combinatie van epoëtine alfa met interferon en ribavirine heeft geleid tot een kleiner effect en in zeldzame gevallen tot de ontwikkeling van een aandoening met de naam Pure Red Cell Aplasia (PRCA), een ernstige vorm van anemie. Epoetin alfa HEXAL is niet toegelaten voor de behandeling van anemie die gepaard gaat met hepatitis C.

Als u een patiënt met chronisch nierfalen bent, en met name als u niet goed reageert op Epoetin alfa HEXAL, zal uw arts uw dosis Epoetin alfa HEXAL controleren, want wanneer uw dosis Epoetin alfa HEXAL herhaaldelijk wordt verhoogd als u niet op de behandeling reageert, kan dit de kans op problemen met het hart of de bloedvaten verhogen en mogelijk ook de kans op een myocardinfarct, beroerte en overlijden verhogen.

Als u kankerpatiënt bent, moet u zich realiseren dat het gebruik van Epoetin alfa HEXAL gepaard kan gaan met een kortere overleving en een hoger aantal overlijdens bij patiënten met hoofd-halskanker en met gemetastaseerde borstkanker die met chemotherapie worden behandeld.

Wees extra voorzichtig met andere geneesmiddelen die de productie van rode bloedcellen bevorderen:

Epoetin alfa HEXAL behoort tot een groep producten die, net als het menselijke eiwit erythropoëtine, de productie van rode bloedcellen bevorderen. Uw arts, apotheker of verpleegkundige zal altijd noteren welk product u precies gebruikt. Als u tijdens uw behandeling een ander geneesmiddel uit deze groep krijgt dan Epoetin alfa HEXAL, overleg dan met uw arts of apotheker voordat u dat middel gebruikt.

Wees extra voorzichtig met Epoetin alfa HEXAL:

Er zijn ernstige bijwerkingen van de huid zoals Stevens-Johnson-syndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN) gemeld in verband met epoëtinebehandeling.

SJS/TEN kan in eerste instantie verschijnen als rode schietschijfachtige vlekken of ronde plekken, vaak met blaren in het midden op de romp. Ook kunnen er blaren in en rond de mond, keel, neus, geslachtsdelen en ogen (rode en gezwollen ogen) optreden. Deze ernstige vormen van huiduitslag worden vaak voorafgegaan door koorts en/of griepachtige symptomen. De uitslag kan zich ook ontwikkelen tot uitgebreide vervelling van de huid en levensbedreigende complicaties.

Stop met gebruik Epoetin alfa HEXAL en neem onmiddellijk contact op met uw arts of roep direct medische hulp in als bij u een ernstige uitslag of een van deze andere huidsymptomen optreedt.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Epoetin alfa HEXAL reageert normaal gesproken niet met andere geneesmiddelen, maar vertel het uw arts als u naast Epoetin alfa HEXAL nog andere geneesmiddelen gebruikt, of kort geleden heeft gebruikt of als de mogelijkheid bestaat dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken. Dat geldt ook voor geneesmiddelen waar u geen voorschrift voor nodig heeft.

Als u een geneesmiddel inneemt, ciclosporine genoemd (een geneesmiddel dat bijvoorbeeld na niertransplantaties wordt gebruikt), kan het zijn dat uw arts bloedonderzoek aanvraagt om uw ciclosporinewaarden te controleren terwijl u Epoetin alfa HEXAL gebruikt.

Ijzersupplementen en andere bloedstimulerende stoffen kunnen de werkzaamheid van Epoetin alfa HEXAL verhogen. Uw arts zal beslissen of het goed voor u is om deze middelen in te nemen.

Als u een ziekenhuis, kliniek of huisarts bezoekt, vertel dan dat u wordt behandeld met Epoetin alfa HEXAL. Het kan andere behandelingen of testresultaten beïnvloeden.

Zwangerschap en borstvoeding

Het is belangrijk dat u het uw arts vertelt als een van de volgende situaties op u van toepassing is. Het kan zijn dat u Epoetin alfa HEXAL toch kunt gebruiken, maar overleg dit eerst met uw arts.

- **U bent zwanger**, of u denkt dat u mogelijk zwanger bent.
- **U geeft borstvoeding**.

Epoetin alfa HEXAL bevat natrium

Epoetin alfa HEXAL bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, d.w.z. in wezen 'natriumvrij'.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts.

Uw arts heeft bloedonderzoeken laten uitvoeren en heeft besloten dat u Epoetin alfa HEXAL moet gebruiken.

Epoetin alfa HEXAL kan met een injectie worden toegediend:

- **ofwel** in een ader, of in een slangetje dat in een ader is geplaatst (intraveneus)
- **ofwel** onder de huid (subcutaan).

Uw arts zal beslissen hoe Epoetin alfa HEXAL wordt geïnjecteerd. Doorgaans worden de injecties door een arts, verpleegkundige of ander medisch personeel aan u gegeven. Afhankelijk van de reden waarom zij worden behandeld met Epoetin alfa HEXAL, kunnen sommige mensen later leren hoe zij zichzelf onder de huid kunnen injecteren: zie *'Aanwijzingen over hoe u uzelf kunt injecteren'* aan het eind van deze bijsluiter.

Epoetin alfa HEXAL mag niet worden gebruikt:

- na de uiterste houdbaarheidsdatum op het etiket en de buitenverpakking
- als u weet of denkt dat het per ongeluk werd ingevroren, of
- als de koelkast niet goed heeft gewerkt.

De dosis Epoetin alfa HEXAL die u krijgt, is afhankelijk van uw lichaamsgewicht in kilo's. De oorzaak van uw anemie speelt ook een rol bij het bepalen van de juiste dosis door uw arts.

Uw arts zal uw bloeddruk regelmatig controleren wanneer u Epoetin alfa HEXAL gebruikt.

Mensen met nierziekte

- Uw arts zal zorgen dat uw hemoglobinewaarde tussen 10 en 12 g/dl blijft, omdat een hoge hemoglobinewaarde de kans op bloedstolsels en overlijden kan verhogen.
- **De gebruikelijke startdosis** van Epoetin alfa HEXAL voor volwassenen en kinderen is driemaal per week 50 Internationale Eenheden (IE) per kilogram (/kg) lichaamsgewicht. Bij patiënten die peritoneale dialyse ondergaan, kan Epoetin alfa HEXAL tweemaal per week worden gegeven.

- Bij volwassenen en kinderen wordt Epoetin alfa HEXAL toegediend via een injectie ofwel in een ader, of via een slangetje dat in een ader is geplaatst (intraveneus). Als een dergelijke toegang (via een ader of een slangetje) niet meteen beschikbaar is, kan uw arts besluiten dat Epoetin alfa HEXAL onder de huid (subcutaan) moet worden geïnjecteerd. Dit geldt voor patiënten die dialyse ondergaan en voor patiënten die nog geen dialyse krijgen.
- Uw arts zal regelmatig bloedonderzoek laten doen om te controleren hoe uw anemie reageert, en zal de dosis mogelijk aanpassen. Doorgaans gebeurt dit niet vaker dan om de vier weken.
- Als uw anemie eenmaal is gecorrigeerd, zal uw arts regelmatig uw bloed blijven controleren. Uw dosis Epoetin alfa HEXAL en de frequentie van toediening kunnen verder worden aangepast om uw reactie op de behandeling te behouden. Uw arts zal de laagste effectieve dosis gebruiken om de symptomen van uw anemie onder controle te houden.
- Als u niet goed reageert op Epoetin alfa HEXAL, zal uw arts uw dosis controleren en u informeren als u de doses van Epoetin alfa HEXAL moet wijzigen.
- Als uw doseringsinterval van Epoetin alfa HEXAL langer is (langer dan eenmaal per week), is het mogelijk dat u geen toereikende hemoglobinespiegel kunt handhaven en dat de dosis Epoetin alfa HEXAL of de frequentie van toediening van de dosis Epoetin alfa HEXAL moet worden verhoogd.
- Het kan zijn dat u voor en tijdens de behandeling met Epoetin alfa HEXAL ijzersupplementen krijgt om de behandeling effectiever te maken.
- Als u wordt gedialyseerd wanneer u start met de behandeling met Epoetin alfa HEXAL, kan het zijn dat uw dialyseschema moet worden aangepast. Uw arts zal hierover beslissen.

Volwassenen die chemotherapie krijgen

- Uw arts kan een behandeling met Epoetin alfa HEXAL starten als uw hemoglobinewaarde 10 g/dl of lager is.
- Uw arts zal zorgen dat uw hemoglobinewaarde tussen 10 en 12 g/dl blijft, omdat een hoge hemoglobinewaarde de kans op bloedstolsels en overlijden kan verhogen.
- De startdosis is **ofwel** driemaal per week 150 IE per kilogram lichaamsgewicht, **ofwel** eenmaal per week 450 IE per kilogram lichaamsgewicht.
- Epoetin alfa HEXAL wordt via een injectie onder de huid toegediend.
- Uw arts zal bloedonderzoek laten uitvoeren en kan de dosis aanpassen, afhankelijk van hoe uw anemie op de behandeling reageert.
- Het kan zijn dat u voor en tijdens de behandeling met Epoetin alfa HEXAL ijzersupplementen krijgt om de behandeling effectiever te maken.
- U zult de behandeling met Epoetin alfa HEXAL meestal gedurende een maand na het einde van de chemotherapie voortzetten.

Volwassenen die hun eigen bloed doneren

- **De gebruikelijke dosis** is 600 IE per kilogram lichaamsgewicht, tweemaal per week.
- Epoetin alfa HEXAL wordt via een injectie in een ader toegediend onmiddellijk nadat u bloed heeft gedoneerd, gedurende 3 weken voorafgaand aan uw operatie.
- Het kan zijn dat u voor en tijdens de behandeling met Epoetin alfa HEXAL ijzersupplementen krijgt om de behandeling effectiever te maken.

Volwassenen die voor een grote orthopedische ingreep zijn ingepland

- **De aanbevolen dosering** is 600 IE per kilogram lichaamsgewicht, eenmaal per week.
- Epoetin alfa HEXAL wordt elke week gedurende drie weken voorafgaand aan de ingreep en op de dag van de ingreep via een injectie onder de huid toegediend.
- Als er een medische noodzaak bestaat om de tijd tot de ingreep te bekorten, krijgt u dagelijks een dosis van 300 IE/kg, gedurende maximaal tien dagen voorafgaand aan de ingreep, op de dag van de ingreep en gedurende vier dagen direct na de ingreep.
- Als uit bloedonderzoek blijkt dat uw hemoglobine voor de operatie te hoog is, wordt de behandeling gestopt.

- Het kan zijn dat u voor en tijdens de behandeling met Epoetin alfa HEXAL ijzersupplementen krijgt om de behandeling effectiever te maken.

Instructies voor het injecteren van Epoetin alfa HEXAL onder de huid

Wanneer de behandeling start, wordt Epoetin alfa HEXAL doorgaans door medisch of verplegend personeel geïnjecteerd. Nadien kan uw arts voorstellen dat u of uw zorgverlener leert om zelf Epoetin alfa HEXAL onder de huid (*subcutaan*) te injecteren.

- **Probeer niet uzelf te injecteren als u niet van uw arts of verpleegkundige heeft geleerd hoe u dit moet doen.**
- **Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of verpleegkundige u dat heeft verteld.**
- **Controleer dat u de juiste hoeveelheid vloeistof injecteert volgens de instructies van uw arts of verpleegkundige.**
- **Gebruik Epoetin alfa HEXAL alleen als het op de juiste manier is bewaard – zie rubriek 5, *Hoe bewaart u dit middel?***
- **Laat de spuit met Epoetin alfa HEXAL voor gebruik staan tot hij op kamertemperatuur is gekomen. Dit duurt meestal 15 tot 30 minuten. Gebruik de spuit binnen 3 dagen nadat u hem uit de koelkast heeft gehaald.**

Neem uit elke spuit slechts één dosis Epoetin alfa HEXAL.

Als Epoetin alfa HEXAL onder de huid (subcutaan) wordt geïnjecteerd, is de hoeveelheid die wordt geïnjecteerd gewoonlijk niet meer dan één milliliter (1 ml) in een enkele injectie.

Epoetin alfa HEXAL wordt apart gegeven en niet gemengd met andere vloeistoffen voor injectie.

Spuiten met Epoetin alfa HEXAL mogen niet worden geschud. Langdurig hard schudden kan het product beschadigen. Gebruik het product niet wanneer het hard geschud is.

Aanwijzingen over hoe u bij uzelf Epoetin alfa HEXAL kunt injecteren, vindt u aan het eind van deze bijsluiter.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Vertel het onmiddellijk aan uw arts of verpleegkundige als u denkt dat er te veel Epoetin alfa HEXAL is geïnjecteerd. Het is niet waarschijnlijk dat u bijwerkingen krijgt van een overdosis Epoetin alfa HEXAL.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Dien de volgende injectie toe zodra u eraan denkt. Als de volgende injectie binnen een dag gepland staat, sla de gemiste injectie dan over en ga verder volgens uw normale schema. Injecteer geen dubbele dosis.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Vertel het uw arts of verpleegkundige onmiddellijk als u een van de volgende tekenen bij uzelf bemerkt.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen

Deze komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers van Epoetin alfa HEXAL.

- **Diarree**
- **Misselijk gevoel in uw maag**
- **Braken**
- **Koorts**
- **Congestie van de luchtwegen**, zoals verstopte neus en keelpijn, is gemeld bij patiënten met een nierziekte die nog geen dialyse krijgen.

Vaak voorkomende bijwerkingen

Deze komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers van Epoetin alfa HEXAL.

- **Verhoogde bloeddruk. Hoofdpijn**, met name plotseling optredende, stekende, migraine-achtige hoofdpijn, **zich verward voelen of toevallen hebben**, kunnen tekenen zijn van een plotselinge stijging van de bloeddruk. Wanneer dit optreedt, is dringend medische behandeling nodig. Voor verhoogde bloeddruk kan behandeling met andere geneesmiddelen nodig zijn (of aanpassing van geneesmiddelen die u al gebruikt voor hoge bloeddruk).
- **Bloedpropjes** (waaronder diepveneuze trombose en embolie) die mogelijk dringende behandeling vereisen. U kunt **pijn op de borst, kortademigheid, en pijnlijke zwelling en roodheid, doorgaans van de benen** als symptomen hebben.
- **Hoesten.**
- **Huiduitslag**, wat kan worden veroorzaakt door een allergische reactie.
- **Bot- of spierpijn.**
- **Griepachtige verschijnselen**, zoals hoofdpijn, voortdurende pijn en gewrichtspijn, gevoel van zwakte, koude rillingen, vermoeidheid en duizeligheid. Deze kunnen vaker optreden aan het begin van de behandeling. Als de verschijnselen tijdens de injectie in de ader bij u optreden, kan langzamer injecteren helpen om deze verschijnselen in de toekomst te vermijden.
- **Roodheid van de huid, een brandend gevoel en pijn op de plaats van de injectie.**
- **Zwelling van de enkels, voeten of vingers.**

Soms voorkomende bijwerkingen

Deze komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers van Epoetin alfa HEXAL.

- **Hoge gehalten kalium in het bloed** die een abnormaal hartritme kunnen veroorzaken (dit is een zeer vaak voorkomende bijwerking bij patiënten die dialyse ondergaan).
- **Toevallen.**
- **Verstopte neus of luchtwegen.**

Zeer zelden voorkomende bijwerkingen

Deze komen voor bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers van Epoetin alfa HEXAL.

- **Symptomen van pure red cell aplasia (PRCA)**

PRCA betekent dat het beenmerg niet voldoende rode bloedcellen aanmaakt. PRCA veroorzaakt **plotselinge, ernstige anemie. De symptomen zijn:**

- **ongewone vermoeidheid,**
- **zich duizelig voelen,**
- **kortademigheid.**

Zeer zelden is PRCA gemeld, doorgaans bij patiënten met nierziekte, na maanden tot jaren behandeling met epoëtine alfa en andere middelen die de productie van rode bloedcellen bevorderen.

- Een stijging kan optreden van de aantallen kleine bloedcellen (bloedplaatjes) die normaal zijn betrokken bij de vorming van bloedstolsels. Dit gebeurt met name aan het begin van de behandeling. Uw arts zal dit controleren.

Als u hemodialyse ondergaat:

- Er kunnen **bloedpropjes** (trombose) worden gevormd in uw dialyseshunt. De kans hierop is groter als u een lage bloeddruk of een complicatie bij de fistel heeft.
- **Bloedpropjes** kunnen ook in uw hemodialysesysteem worden gevormd. Uw arts kan besluiten om tijdens de dialyse uw dosis heparine te verhogen.

Er zijn ernstige bijwerkingen van de huid zoals Stevens-Johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse gemeld in verband met epoëtinebehandeling. Deze kunnen verschijnen als rode schietschijfachtige vlekken of ronde plekken, vaak met blaren in het midden op de romp, vervelling van de huid, blaren in en rond de mond, keel, neus, geslachtsdelen en ogen. Ze kunnen voorafgegaan worden door koorts of griepachtige symptomen. Stop met het gebruik van Epoetin alfa HEXAL als deze symptomen bij u optreden en neem onmiddellijk contact op met uw arts of roep direct medische hulp in. Zie ook rubriek 2.

Vertel het uw arts of verpleegkundige onmiddellijk als u een van deze bijwerkingen opmerkt, of als u andere bijwerkingen heeft terwijl u met Epoetin alfa HEXAL wordt behandeld.

Krijgt u veel last van een bijwerking? Of heeft u een bijwerking die niet in deze bijsluiters staat? Neem dan contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V**. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

- Gekoeld bewaren en transporteren (2°C – 8°C).
- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- U mag Epoetin alfa HEXAL uit de koelkast halen en gedurende maximaal 3 dagen bij kamertemperatuur bewaren (maximaal 25°C). Zodra een injectiespuit uit de koelkast is gehaald en op kamertemperatuur is gekomen (maximaal 25°C), moet deze binnen 3 dagen worden gebruikt of worden weggegooid.
- Niet in de vriezer bewaren en niet schudden.
- Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat

- het per ongeluk bevroren kan zijn geweest
- de koelkast niet goed heeft gewerkt
- de vloeistof verkleurd is of als u er deeltjes in ziet drijven
- de verzegeling is verbroken.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- **De werkzame stof in dit middel is:** epoëtine alfa (zie voor hoeveelheden de tabel hieronder).

- **De andere stoffen in dit middel zijn:** natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat, dinatriumfosfaatdihydraat, natriumchloride, glycine, polysorbaat 80, zoutzuur (voor aanpassing van de pH), natriumhydroxide (voor aanpassing van de pH) en water voor injecties.

Hoe ziet Epoetin alfa HEXAL eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Epoetin alfa HEXAL wordt geleverd als een heldere, kleurloze oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit. De injectiespuiten worden verzegeld in een blisterverpakking geleverd.

Presentatie	Bijbehorende presentaties wat betreft hoeveelheid/volume voor elke sterkte	Hoeveelheid epoëtine alfa
Voorgevulde spuiten *	<u>2.000 IE/ml:</u> 1.000 IE/0,5 ml 2.000 IE/1 ml	8,4 microgram 16,8 microgram
	<u>10.000 IE/ml:</u> 3.000 IE/0,3 ml 4.000 IE/0,4 ml 5.000 IE/0,5 ml 6.000 IE/0,6 ml 7.000 IE/0,7 ml 8.000 IE/0,8 ml 9.000 IE/0,9 ml 10.000 IE/1 ml	25,2 microgram 33,6 microgram 42,0 microgram 50,4 microgram 58,8 microgram 67,2 microgram 75,6 microgram 84,0 microgram
	<u>40.000 IE/ml:</u> 20.000 IE/0,5 ml 30.000 IE/0,75 ml 40.000 IE/1 ml	168,0 microgram 252,0 microgram 336,0 microgram

*Verpakkingen met 1, 4 of 6 voorgevulde spuit(en) met of zonder veiligheidsbescherming voor de naald.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Hexal AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Duitsland

Fabrikant

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6336 Langkampfen
Oostenrijk

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}.

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

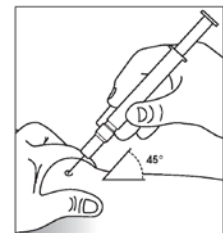
Aanwijzingen over hoe u uzelf kunt injecteren (voor patiënten met symptomatische bloedarmoede (anemie) die wordt veroorzaakt door nierziekte, voor patiënten die chemotherapie krijgen of volwassen patiënten voor wie alleen orthopedische chirurgie gepland is)

Dit gedeelte bevat informatie over hoe u uzelf een injectie met Epoetin alfa HEXAL kunt geven. **Het is belangrijk dat u niet probeert om uzelf de injectie te geven, zolang u hiervoor geen speciale training heeft gehad van uw arts of verpleegkundige.** Epoetin alfa HEXAL wordt geleverd met of zonder veiligheidsbescherming voor de naald. Uw arts of verpleegkundige zal u laten zien hoe u deze moet gebruiken. Als u twijfelt hoe u de injectie moet geven, of als u vragen heeft, vraag dan uw arts of verpleegkundige om hulp.

1. Was uw handen.
2. Neem één spuit uit de verpakking en verwijder de beschermende dop van de injectienaald. Op de spuiten zijn ringen aangebracht voor de maatverdeling, zodat eventueel ook gebruik van een deel van de spuit mogelijk is. Elke ring komt overeen met een volume van 0,1 ml. Als u slechts een deel van de spuit wilt gebruiken, verwijder dan vóór het injecteren de ongewenste oplossing.
3. Reinig de huid op de injectieplaats met een alcoholdoekje.
4. Maak een huidplooi door de huid tussen duim en wijsvinger samen te knijpen.
5. Steek de naald met een snelle, stevige beweging in de huidplooi. Injecteer de Epoetin alfa HEXAL-oplossing zoals uw arts u heeft voorgedaan. Raadpleeg bij twijfel uw arts of apotheker.

Voorgevulde spuit zonder veiligheidsbescherming voor de naald

6. Blijf uw huid vastklemmen en duw de zuiger langzaam en gelijkmatig omlaag.
7. Nadat u de vloeistof heeft geïnjecteerd, verwijder dan de naald en laat daarna pas uw huid los. Druk met een droog, steriel doekje op de injectieplaats.
8. Gooi eventueel ongebruikt product of afvalmateriaal weg. Gebruik elke spuit slechts voor één injectie.



Voorgevulde spuit met veiligheidsbescherming voor de naald

6. Blijf uw huid vastklemmen, duw de zuiger langzaam en gelijkmatig omlaag, totdat de hele dosis is toegediend en de zuiger niet verder kan worden geduwd. Blijf druk houden op de zuiger, laat hem niet los!
7. Als u de vloeistof heeft geïnjecteerd, verwijder dan de naald terwijl u druk houdt op de zuiger, en laat daarna pas uw huid los. Druk met een droog, steriel doekje op de injectieplaats.
8. Laat de zuiger los. De veiligheidsbescherming van de naald zal de naald snel bedekken.
9. Gooi eventueel ongebruikt product of afvalmateriaal weg. Gebruik elke spuit slechts voor één injectie.

