

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Binocrit 1.000 a.e./0,5 ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
Binocrit 2.000 a.e./1 ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
Binocrit 3.000 a.e./0,3 ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
Binocrit 4.000 a.e./0,4 ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
Binocrit 5.000 a.e./0,5 ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
Binocrit 6.000 a.e./0,6 ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
Binocrit 7.000 a.e./0,7 ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
Binocrit 8.000 a.e./0,8 ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
Binocrit 9.000 a.e./0,9 ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
Binocrit 10.000 a.e./1 ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
Binocrit 20.000 a.e./0,5 ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
Binocrit 30.000 a.e./0,75 ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
Binocrit 40.000 a.e./1 ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

2. INNIHALDSLÝSING

Binocrit 1.000 a.e./0,5 ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Hver ml af lausn inniheldur 2.000 a.e. af epóetíni alfa* sem samsvarar 16,8 míkrogrömmum á ml. Áfyllt sprauta með 0,5 ml inniheldur 1.000 alþjóðlegar einingar (a.e.) eða 8,4 míkrogrömm af epóetíni alfa.*

Binocrit 2.000 a.e./1 ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Hver ml af lausn inniheldur 2.000 a.e. af epóetíni alfa* sem samsvarar 16,8 míkrogrömmum á ml. Áfyllt sprauta með 1 ml inniheldur 2.000 alþjóðlegar einingar (a.e.) eða 16,8 míkrogrömm af epóetíni alfa.*

Binocrit 3.000 a.e./0,3 ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Hver ml af lausn inniheldur 10.000 a.e. af epóetíni alfa* sem samsvarar 84,0 míkrogrömmum á ml. Áfyllt sprauta með 0,3 ml inniheldur 3.000 alþjóðlegar einingar (a.e.) eða 25,2 míkrogrömm af epóetíni alfa.*

Binocrit 4.000 a.e./0,4 ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Hver ml af lausn inniheldur 10.000 a.e. af epóetíni alfa* sem samsvarar 84,0 míkrogrömmum á ml. Áfyllt sprauta með 0,4 ml inniheldur 4.000 alþjóðlegar einingar (a.e.) eða 33,6 míkrogrömm af epóetíni alfa.*

Binocrit 5.000 a.e./0,5 ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Hver ml af lausn inniheldur 10.000 a.e. af epóetíni alfa* sem samsvarar 84,0 míkrogrömmum á ml. Áfyllt sprauta með 0,5 ml inniheldur 5.000 alþjóðlegar einingar (a.e.) eða 42,0 míkrogrömm af epóetíni alfa.*

Binocrit 6.000 a.e./0,6 ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Hver ml af lausn inniheldur 10.000 a.e. af epóetíni alfa* sem samsvarar 84,0 míkrogrömmum á ml. Áfyllt sprauta með 0,6 ml inniheldur 6.000 alþjóðlegar einingar (a.e.) eða 50,4 míkrogrömm af epóetíni alfa.*

Binocrit 7.000 a.e./0,7 ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Hver ml af lausn inniheldur 10.000 a.e. af epóetíni alfa* sem samsvarar 84,0 míkrogrömmum á ml. Áfyllt sprauta með 0,7 ml inniheldur 7.000 alþjóðlegar einingar (a.e.) eða 58,8 míkrogrömm af epóetíni alfa.*

Binocrit 8.000 a.e./0,8 ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Hver ml af lausn inniheldur 10.000 a.e. af epóetíni alfa* sem samsvarar 84,0 míkrogrömmum á ml. Áfyllt sprauta með 0,8 ml inniheldur 8.000 alþjóðlegar einingar (a.e.) eða 67,2 míkrogrömm af epóetíni alfa.*

Binocrit 9.000 a.e./0,9 ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Hver ml af lausn inniheldur 10.000 a.e. af epóetíni alfa* sem samsvarar 84,0 míkrogrömmum á ml. Áfyllt sprauta með 0,9 ml inniheldur 9.000 alþjóðlegar einingar (a.e.) eða 75,6 míkrogrömm af epóetíni alfa.*

Binocrit 10.000 a.e./1 ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Hver ml af lausn inniheldur 10.000 a.e. af epóetíni alfa* sem samsvarar 84,0 míkrogrömmum á ml. Áfyllt sprauta með 1 ml inniheldur 10.000 alþjóðlegar einingar (a.e.) eða 84,0 míkrogrömm af epóetíni alfa.*

Binocrit 20.000 a.e./0,5 ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Hver ml af lausn inniheldur 40.000 a.e. af epóetíni alfa* sem samsvarar 336,0 míkrogrömmum á ml. Áfyllt sprauta með 0,5 ml inniheldur 20.000 alþjóðlegar einingar (a.e.) eða 168,0 míkrogrömm af epóetíni alfa.*

Binocrit 30.000 a.e./0,75 ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Hver ml af lausn inniheldur 40.000 a.e. af epóetíni alfa* sem samsvarar 336,0 míkrogrömmum á ml. Áfyllt sprauta með 0,75 ml inniheldur 30.000 alþjóðlegar einingar (a.e.) eða 252,0 míkrogrömm af epóetíni alfa.*

Binocrit 40.000 a.e./1 ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Hver ml af lausn inniheldur 40.000 a.e. af epóetíni alfa* sem samsvarar 336,0 míkrogrömmum á ml. Áfyllt sprauta með 1 ml inniheldur 40.000 alþjóðlegar einingar (a.e.) eða 336,0 míkrogrömm af epóetíni alfa.*

* Framleitt með raðbrigða erfðatækni í frumum úr eggjastokkum kínerskra hamstra (CHO)

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, það er að segja er sem næst natríumlaust.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn í áfylltri sprautu (stungulyf)

Tær, litlaus lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Binocrit er ætlað til meðferðar við blóðleysi með einkennum sem tengist langvinnri nýrnabilun.

- hjá fullorðnum og börnum á aldrinum 1 til 18 ára í blóðskilun og fullorðnum sjúklingum í kviðskilun (sjá kafla 4.4).
- hjá fullorðnum með skerta nýrnastarfsemi sem ekki eru komnir í skilunarmeðferð, til meðferðar við alvarlegu nýrnatengdu blóðleysi með klínískum einkennum hjá sjúklingum (sjá kafla 4.4).

Binocrit er ætlað handa fullorðnum sem eru í krabbameinslyfjameðferð við þéttum æxlum, illkynja eitlæxlum eða mergæxlageri, og eiga á hættu að þurfa blóðgjöf vegna líkamsástands (t.d. ástands hjarta og æðakerfis eða vegna blóðleysis við upphaf krabbameinslyfjameðferðar), til meðferðar við blóðleysi og til að draga úr þörf fyrir blóðgjöf.

Binocrit er ætlað fullorðnum sem taka þátt í undirbúningi eigin blóðgjafar, til að auka framleiðslu eigin blóðs. Meðferð ætti aðeins að gefa sjúklingum með miðlungs alvarlegt blóðleysi (blóðrauðapéttni [Hb] er á bilinu 10 til 13 g/dl [6,2 til 8,1 mmól/l], enginn járnskortur) ef blóðgeymslufurli er ekki fyrir hendi eða ekki í nægilegu magni þegar stór valbundin skurðaðgerð kallar á mikið magn blóðs (4 eða fleiri einingar fyrir konur eða 5 eða fleiri einingar fyrir karlmenn).

Binocrit er ætlað fullorðnum án járnskorts sem þurfa að gangast undir stóra, valbundna bæklunaraðgerð, með hættu á fylgikvillum í tengslum við blóðgjöf til að minnka hættu á ósamgena blóðgjöf. Notkunin á að takmarkast við sjúklinga með vægt blóðleysi (t.d. blóðrauðapéttni á bilinu 10 til 13 g/dl eða 6,2 til 8,1 mmól/l) sem ekki eiga kost á að fá eigin blóðgjöf og með áætlað miðlungs blóðtap (900 til 1.800 ml).

Binocrit er ætlað til meðferðar við blóðleysi með einkennum (blóðrauðapéttni ≤ 10 g/dl) hjá fullorðnum með mergrangvaxtarheilkenni (myelodysplastic syndrome, MDS) með væga- eða miðlungsmikla-1-áhættu sem hafa lítið magn af rauðkornavaka í sermi (< 200 millieiningar/ml).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð með Binocrit skal hafin í yfirumsjón lækna sem hafa reynslu af umsjón sjúklinga með ofantaldar ábendingar.

Skammtar

Meta skal og meðhöndla allar aðrar orsakir blóðleysis (járn-, fólínsýru- eða B₁₂-vítamínskort, áleitrun, sýkingu eða bólgu, blóðmissi, blóðlýsu eða beinmergstrefjun óháð uppruna) áður en meðferð með epóetíni alfa er hafin og þegar ákveðið er að auka skammta. Til að svörun við epóetíni alfa sé sem best skal þess gætt að járnforði sé nægur og uppbótarmeðferð með jámi gefin ef þörf krefur (sjá kafla 4.4).

Meðferð við blóðleysi með einkennum hjá fullorðnum sjúklingum með langvinna nýrnabilun

Einkenni og afleiðingar blóðleysis geta verið mismunandi eftir aldri, kyni og samhliða sjúkdómum. Nauðsynlegt er að lækni meti klíniska framvindu og ástand hvers sjúklings fyrir sig.

Ráðlögð blóðrauðapéttni er á bilinu 10 g/dl til 12 g/dl (6,2 til 7,5 mmól/l). Gefa skal Binocrit til að auka blóðrauða þannig að hann verði ekki meiri en 12 g/dl (7,5 mmól/l). Forðast skal hækkan blóðrauðagilda um meira en 2 g/dl (1,25 mmól/l) á fjögurra vikna tímabili. Ef það gerist, skal gera viðeigandi breytingu á skammtastærðum eins og mælt er fyrir um.

Þar sem mikill munur er á sjúklingum innbyrðis getur stundum orðið vart við að blóðrauðagildi sjúklings verði hærri eða lægri en sem nemur æskilegu þéttibili. Breytileika blóðrauðagilda skal stjórna með skömmtum og taka mið af blóðrauðapéttnibilinu 10 g/dl (6,2 mmól/l) til 12 g/dl (7,5 mmól/l).

Forðast skal viðvarandi blóðrauðagildi sem eru hærri en 12 g/dl (7,5 mmól/l). Ef blóðrauðagildi hækka um meira en 2 g/dl (1,25 mmól/l) á mánuði eða ef viðvarandi blóðrauðagildi verða hærri en 12 g/dl (7,5 mmól/l) skal minnka skammtinn af Binocrit um 25%. Ef blóðrauðagildi fara yfir 13 g/dl (8,1 mmól/l) skal stöðva meðferð þar til þau fara niður fyrir 12 g/dl (7,5 mmól/l) og hefja svo meðferð á ný með Binocrit af 25% lægri skammti en áður.

Hafa skal náíð eftirlit með sjúklingum til að tryggja að lægsti samþykkti árangursríki skammturinn af Binocrit sé notaður til að ná nægilegri stjórn á blóðleysi og einkennum blóðleysis um leið og blóðrauðapéttni er haldið undir eða við 12 g/dl (7,5 mmól/l).

Sýna skal aðgát við aukningu skammta af Binocrit hjá sjúklingum með langvinna nýrnabilun. Hjá sjúklingum með lélega blóðrauðasvörun eftir Binocrit skal íhuga aðrar ástæður fyrir lélegri svörun (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Meðferðinni með Binocrit er skipt í tvö þrep: leiðréttingarþrep og viðhaldsþrep.

Fullorðnir blóðskilunarsjúklingar

Hjá sjúklingum í blóðskilun þar sem aðgangur að bláæð er til staðar, er gjöf í bláæð æskileg.

Leiðréttingarþrep

Upphafsskammturinn er 50 a.e./kg, 3 sinnum í viku.

Ef þörf krefur skal auka eða minnka skammtinn um 25 a.e./kg (3 sinnum í viku) þar til æskilegri blóðrauðapéttni á bilinu 10 g/dl til 12 g/dl (6,2 til 7,5 mmól/l) er náð (þetta skal gera í a.m.k. 4 vikna þrepum).

Viðhaldsþrep

Ráðlagður heildarskammtur á viku er á milli 75 og 300 a.e./kg.

Stilla skal skammta eftir þörfum til að halda blóðrauðapéttni í æskilegum gildum á bilinu 10 g/dl til 12 g/dl (6,2 til 7,5 mmól/l).

Sjúklingar með mjög lágan blóðrauða (< 6 g/dl eða < 3,75 mmól/l) í upphafi meðferðar geta þurft hærri viðhaldsskammt en sjúklingar sem eru með hærri blóðrauðagildi (> 8 g/dl eða > 5 mmól/l).

Fullorðnir sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi, sem eru enn ekki komnir í skilun

Þar sem aðgangur að bláæð er ekki til staðar, má gefa Binocrit undir húð.

Leiðréttingarþrep

Upphafsskammtur er 50 a.e./kg 3 sinnum í viku, með skammtaaukningu upp á 25 a.e./kg (3 sinnum í viku), ef þörf krefur, þar til æskilegu gildi er náð (þetta á að gera í skrefum með a.m.k. 4 vikna millibili).

Viðhaldsþrep

Meðan á viðhaldsþrepi stendur má gefa Binocrit annaðhvort 3 sinnum í viku, eða ef um er að ræða gjöf undir húð, einu sinni í viku eða einu sinni á 2ja vikna fresti.

Stilla skal skammta og skammtabil eftir þörfum til að halda blóðrauðapéttni í æskilegum gildum á bilinu 10 og 12 g/dl (6,2-7,5 mmól/l). Lengra bil á milli skammta getur kallað á stærri skammta.

Hámarksskammtur á ekki að fara yfir 150 a.e./kg, 3 sinnum í viku, 240 a.e./kg (að hámarki 20.000 a.e.) einu sinni í viku eða 480 a.e./kg (að hámarki 40.000 a.e.) einu sinni á 2ja vikna fresti.

Fullorðnir sjúklingar í kviðskilun

Þar sem aðgangur að bláæð er ekki til staðar, má gefa Binocrit undir húð.

Leiðréttingarþrep

Upphafsskammturinn er 50 a.e./kg 2 sinnum í viku.

Viðhaldsþrep

Ráðlagður viðhaldsskammtur er á milli 25 a.e./kg og 50 a.e./kg, 2 sinnum í viku, skipt í tvær jafnstórar inndælingar.

Stilla skal skammta eftir þörfum til að halda blóðrauðagildum í æskilegu gildi á milli 10 g/dl til 12 g/dl (6,2 til 7,5 mmól/l).

Meðferð hjá fullorðnum sjúklingum með blóðleysi af völdum krabbameinslyfjameðferðar

Einkenni og afleiðingar blóðleysis geta verið mismunandi eftir aldri, kyni og sjúkdómsálagi í heild; nauðsynlegt er að lækni meti klíníska framvindu og ástand hvers sjúklings fyrir sig.

Binocrit á að gefa sjúklingum með blóðleysi (t.d. blóðrauðastyrkur \leq 10 g/dl (6,2 mmól/l)).

Upphafsskammturinn er 150 a.e./kg undir húð, 3 sinnum í viku.

Annars má gefa Binocrit af upphaflegum skammti sem nemur 450 a.e./kg undir húð einu sinni í viku.

Stilla skal skammta eftir þörfum til að halda blóðrauðapéttni í æskilegum gildum á bilinu 10 g/dl til 12 g/dl (6,2 til 7,5 mmól/l).

Þar sem mikill munur er á sjúklingum innbyrðis getur stundum orðið vart við að blóðrauðapéttni sjúklings verði hærri eða lægri en æskilegt þéttibil. Nota skal skammtastjórnun til að meðhöndla blóðrauðabreytingar og stefna á ákjósanlega þéttibil á bilinu 10 g/dl (6,2 mmól/l) til 12 g/dl (7,5 mmól/l). Forðast skal viðvarandi blóðrauðapéttni sem er hærri en 12 g/dl (7,5 mmól/l). Leiðbeiningar um viðeigandi skammtaaðlögun þegar blóðrauðapéttni fer yfir 12 g/dl (7,5 mmól/l) koma fram hér á eftir.

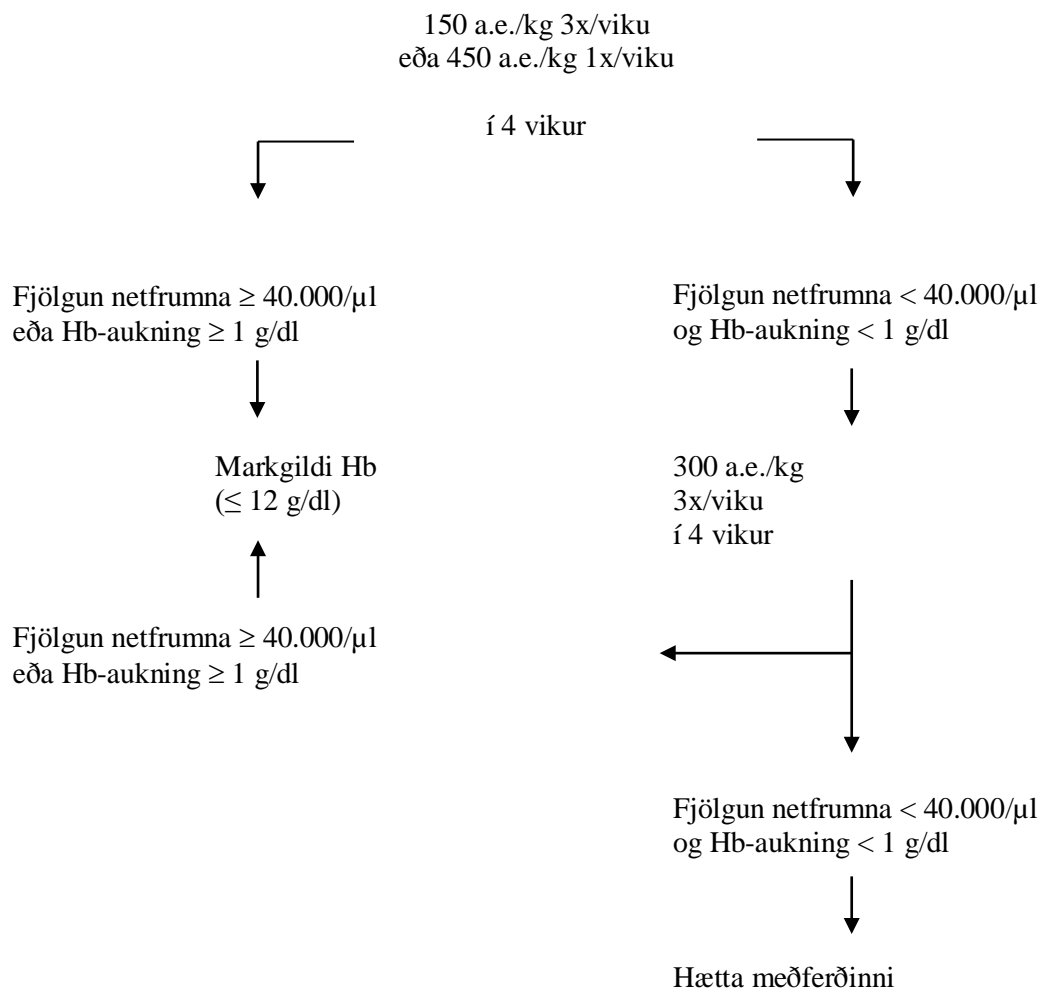
- Ef blóðrauðapéttni eykst um a.m.k. 1 g/dl (0,62 mmól/l) eða ef netfrumufjöldi eykst um \geq 40.000 frumur/ μ l yfir upphafsgildi eftir 4 vikna meðferð, skal halda skammtinum í 150 a.e./kg 3 sinnum í viku eða 450 a.e./kg einu sinni í viku.
- Ef aukning á blóðrauðapéttni er $<$ 1 g/dl ($<$ 0,62 mmól/l) og netfrumufjöldi eykst um $<$ 40.000 frumur/ μ l yfir upphafsgildi, er skammturinn aukinn í 300 a.e./kg 3 sinnum í viku. Ef blóðrauðapéttni hefur aukist um \geq 1 g/dl (\geq 0,62 mmól/l) eftir aðra 4 vikna meðferð með 300 a.e./kg 3 sinnum í viku eða ef netfrumufjöldinn hefur aukist um \geq 40.000 frumur/ μ l yfir upphafsgildi, skal halda skammtinum í 300 a.e./kg 3 sinnum í viku.
- Ef blóðrauðapéttni hefur hins vegar aukist um $<$ 1 g/dl ($<$ 0,62 mmól/l) og netfrumufjöldinn um $<$ 40.000 frumur/ μ l yfir upphafsgildi, er svörunar ekki að vænta og hætta skal meðferð.

Skammtaaðlögun til að viðhalda blóðrauðastyrk á bilinu 10 g/dl til 12 g/dl (6,2 til 7,5 mmól/l)

Ef blóðrauðapéttni hækkar um meira en 2 g/dl (1,25 mmól/l) á mánuði eða ef blóðrauðapéttni fer yfir 12 g/dl (7,5 mmól/l) á að draga úr skammti Binocrit um u.þ.b. 25% til 50%.

Ef blóðrauðapéttni fer yfir 13 g/dl (8,1 mmól/l) skal stöðva meðferð þar til hún fer niður fyrir 12 g/dl (7,5 mmól/l) og hefja svo Binocrit meðferð á ný með skammti sem er 25% lægri en fyrri skammtur.

Ráðlögðum skömmtum er lýst í eftirfarandi töflu:



Hafa skal náðið eftirlit með sjúklingum til að tryggja að lægsti samþykkti skammturinn af lyfi sem örvar rauðkornamyndun (ESA lyfi) sé notaður til að ná nægilegri stjórn á einkennum blóðleysis.

Meðferð með epóetín alfa skal halda áfram í einn mánuð eftir að krabbameinslyfjameðferð lýkur.

Meðferð í tengslum við skurðaðgerð hjá fullorðnum sjúklingum sem taka þátt í eigin blóðgjöf
Sjúklinga með vægan blóðskort (blóðkornaskil 33 til 39%) sem þurfa á geymslu ≥ 4 eininga af blóði að halda ætti að meðhöndla með Binocrit 600 a.e./kg í bláæð 2 í viku í 3 vikur fyrir skurðaðgerð. Gefa skal Binocrit eftir að blóðtöku lýkur.

Meðferð hjá fullorðnum sjúklingum sem þurfa að gangast undir stóra, valbundna bæklunaraðgerð

Ráðlagður skammtur er Binocrit 600 a.e./kg gefinn undir húð vikulega í 3 vikur (dagur -21, -14 og -7) fyrir skurðaðgerð og sama dag og aðgerðin fer fram (dagur 0).

Í þeim tilvikum þar sem lækisfræðileg þörf er fyrir að stytta tímann fram að skurðaðgerð í minna en þrjár vikur er gefið Binocrit 300 a.e./kg undir húð daglega í 10 daga samfellt fyrir aðgerð, á aðgerðardegi og næstu 4 daga eftir aðgerðina.

Ef blóðrauði er 15 g/dl (9,38 mmól/l) eða hærrí á tímabilinu fyrir aðgerð á að hætta að gefa Binocrit og ekki gefa frekari skammta.

Meðferð hjá fullorðnum sjúklingum með mergrangvaxtarheilkenni með væga- eða miðlungsmikla-I-áhættu

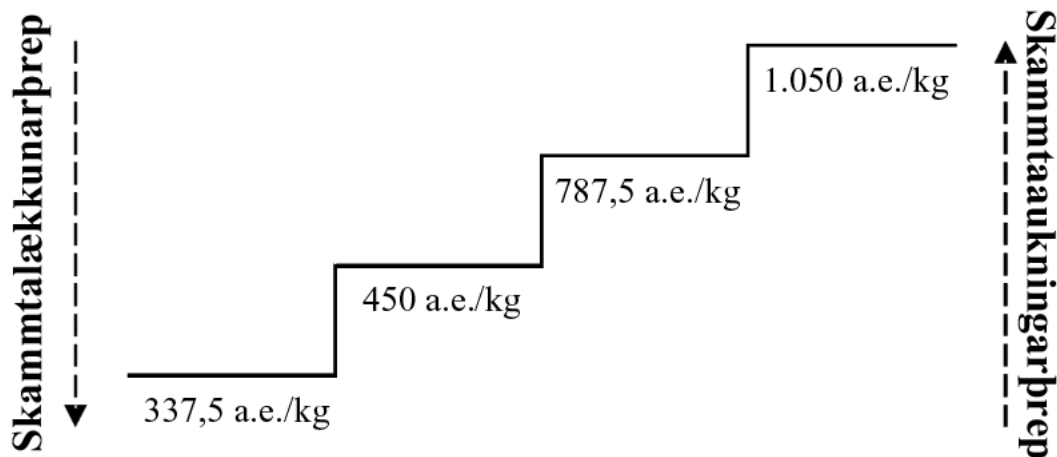
Binocrit á að gefa sjúklingum með blóðleysi með einkennum (þ.e. blóðrauðapéttni ≤ 10 g/dl (6,2 mmól/l)).

Ráðlagður upphafsskammtur er Binocrit 450 a.e./kg (hámarks heildarskammtur er 40.000 a.e.) gefinn undir húð einu sinni í viku með að minnsta kosti 5 daga millibili.

Framkvæma skal viðeigandi skammtaáðlögun til að viðhalda blóðrauðapéttni á bilinu 10 g/dl til 12 g/dl (6,2 til 7,5 mmól/l). Ráðlagt er að meta upphafssvörun rauðfrumna 8 til 12 vikum eftir upphaf meðferðar. Auka skal og minnka skammta um eitt skammtaþrep í einu (sjá mynd hér að neðan). Forðast skal blóðrauðapéttni sem er hærri en 12 g/dl (7,5 mmól/l).

Skammtaaukning: Ekki skal auka skammt umfram hámarksskammtinn 1.050 a.e./kg (heildarskammtur 80.000 a.e.) á viku. Ef sjúklingurinn sýnir ekki lengur svörun eða blóðrauðapéttni lækkar um ≥ 1 g/dl við skammtalækkun skal auka skammtinn um eitt skammtaþrep. Að minnsta kosti 4 vikur þurfa að líða á milli skammtaaukninga.

Skammtahlé og skammtalækkun: Gera skal hlé á meðferð með epóetín alfa þegar blóðrauðapéttni fer yfir 12 g/dl (7,5 mmól/l). Þegar blóðrauðapéttnin er < 11 g/dl má byrja að gefa skammtinn á ný í sama skammtaþrepi eða einu skammtaþrepi fyrir neðan samkvæmt mati læknisins. Íhuga skal að minnka skammtinn um eitt skammtaþrep ef fram kemur hröð hækkun blóðrauða (> 2 g/dl á 4 vikum).



Einkenni og afleiðingar blóðleysis geta verið mismunandi eftir aldri, kyni og samhliða sjúkdómum; nauðsynlegt er að læknir meti klíníska framvindu og ástand hvers sjúklings fyrir sig.

Börn

Meðferð við blóðleysi ásamt einkennum hjá sjúklingum með langvinna nýrnabilun sem eru í blóðskilun

Einkenni og afleiðingar blóðleysis geta verið mismunandi eftir aldri, kyni og samhliða sjúkdómum; nauðsynlegt er að læknir meti klíníska framvindu og ástand hvers sjúklings fyrir sig.

Hjá börnum er ráðlögð blóðrauðapéttni á bilinu 9,5 g/dl til 11 g/dl (5,9 til 6,8 mmól/l). Gefa skal Binocrit til að auka blóðrauða þannig að hann verði ekki meiri en 11 g/dl (6,8 mmól/l). Forðast skal hækkun blóðrauðagilda um meira en 2 g/dl (1,25 mmól/l) á fjögurra vikna tímabili. Ef það gerist skal gera viðeigandi breytingar á skammtastærðum eins og mælt er fyrir um.

Hafa skal náið eftirlit með sjúklingum til að tryggja að lægsti samþykkti skammturinn af Binocrit sé notaður til að ná nægilegri stjórn á blóðleysi og einkennum blóðleysis.

Meðferðinni með Binocrit er skipt í tvö þrep: leiðréttingarþrep og viðhaldsþrep.

Hjá börnum í blóðskilun þar sem aðgangur að bláæð er til staðar, er gjöf í bláæð æskileg.

Leiðréttingarþrep

Upphafsskammturinn er 50 a.e./kg í bláæð, 3 sinnum í viku.

Ef þörf krefur skal auka eða minnka skammtinn um 25 a.e./kg (3 sinnum í viku) þar til æskilegum blóðrauðastyrk á bilinu 9,5 g/dl til 11 g/dl (5,9 til 6,8 mmól/l) er náð (þetta skal gera í a.m.k. 4 vikna þrepum).

Viðhaldsþrep

Stilla skal skammta eftir þörfum til að halda gildum blóðrauðapéttni innan æskilegrar þéttni á bilinu 9,5 g/dl til 11 g/dl (5,9 til 6,8 mmól/l).

Börn sem vega innan við 30 kg þurfa yfirleitt hærri viðhaldsskammt fyrir hvert kg en börn sem eru þyngri en 30 kg og fullorðnir.

Börn með mjög lág blóðrauðagildi í upphafi (< 6,8 g/dl eða < 4,25 mmól/l) kunna að þurfa á stærri viðhaldsskömmtum að halda en sjúklingar með hærri blóðrauða í upphafi (> 6,8 g/dl eða > 4,25 mmól/l).

Blóðleysi hjá sjúklingum með langvinna nýrnabilun sem eru enn ekki komnir í blóðskilun eða eru í kviðskilun

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun epóetíns alfa hjá sjúklingum með langvinna nýrnabilun og blóðleysi sem eru enn ekki komnir í blóðskilun eða eru í kviðskilun. Fyrirliggjandi upplýsingar um notkun epóetíns alfa undir húð hjá þessum hópum eru tilgreindar í kafla 5.1 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

Meðferð hjá börnum með blóðleysi af völdum krabbameinslyfjameðferðar

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun epóetín alfa hjá börnum sem fá krabbameinslyfjameðferð (sjá kafla 5.1).

Meðferð í tengslum við skurðaðgerð hjá börnum sem taka þátt í eigin blóðgjöf

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun epóetín alfa við barnalækningar. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Meðferð hjá börnum sem þurfa að gangast undir stóra, valbundna bæklunaraðgerð

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun epóetín alfa við barnalækningar. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Varúðarráðstafanir sem þarf að gera áður en lyfið er meðhöndlað eða gefið.

Fyrir notkun skal láta Binocrit sprautuna standa þar til hún nær stofuhita. Þetta tekur venjulega 15 til 30 mínútur.

Eins og á við um öll önnur lyf til inndælingar skal ganga úr skugga um að lausnin innihaldi ekki agnir og hafi ekki breyst að lit. Binocrit er sæft, einnota lyf án rotvarnarefna. Gefa skal nauðsynlegan skammt.

Meðferð við blóðleysi með einkennum hjá fullorðnum sjúklingum með langvinna nýrnabilun

Hjá sjúklingum með langvinna nýrnabilun þar sem aðgangur að bláæð er reglulega til staðar (sjúklingar í blóðskilun) er gjöf Binocrit í bláæð æskileg.

Þar sem aðgangur að bláæð er ekki til staðar (sjúklingar sem ekki eru komnir í blóðskilun og sjúklingar í kviðskilun) má gefa Binocrit með inndælingu undir húð.

Meðferð hjá fullorðnum sjúklingum með blóðleysi af völdum krabbameinslyfjameðferðar
Binocrit á að gefa með inndælingu undir húð.

Meðferð í tengslum við skurðaðgerð hjá fullorðnum sjúklingum sem taka þátt í eigin blóðgjöf
Binocrit á að gefa í bláæð.

Meðferð hjá fullorðnum sjúklingum sem þurfa að gangast undir stóra, valbundna bæklunaraðgerð
Binocrit á að gefa með inndælingu undir húð.

Meðferð hjá fullorðnum sjúklingum með mergrangvaxtarheilkenni með væga- eða miðlungsmikla-I-áhættu
Binocrit á að gefa með inndælingu undir húð.

Meðferð við blóðleysi ásamt einkennum hjá sjúklingum með langvinna nýrnabilun sem eru í blóðskilun

Hjá börnum með langvinna nýrnabilun þar sem greiður aðgangur er að bláæð (sjúklingar í blóðskilun) er æskilegt að framkvæma lyfjagjöf Binocrit í bláæð.

Lyfjagjöf í bláæð

Gefið á a.m.k. einni til fimm mínútum, eftir því hver heildarskammturinn er. Hjá blóðskilunarsjúklingum má gefa lyfið með stakri inndælingu í viðeigandi bláæðarluta blóðlínunnar meðan á skiluninni stendur. Einnig má dæla lyfinu í fistilinn eftir skilun og þar á eftir á að gefa 10 ml af jafnþrýstinni saltvatnslausn til að hreinsa slönguna og tryggja fullnægjandi inndælingu lyfsins í blóðrásina (sjá Skammtar, Fullorðnir sjúklingar í blóðskilun).

Hjá sjúklingum sem fá influensulík einkenni í tengslum við meðferðina er hægari lyfjagjöf æskileg (sjá kafla 4.8).

Gefið ekki Binocrit með innrennsli í bláæð eða ásamt öðrum lausnum sem innihalda lyf (sjá frekari upplýsingar í kafla 6.6).

Lyfjagjöf undir húð

Yfirleitt á ekki að fara yfir hámarksrúmmál sem nemur 1 ml á einum stungustað. Ef rúmmálið er meira, á að nota fleiri en einn stungustað.

Gefa skal lyfið með inndælingu í útlími eða framanverðan kvið.

Í þeim tilvikum þar sem læknirinn ákveður að sjúklingur eða umsjónarmaður geti á öruggan og réttan hátt gefið Binocrit undir húð sjálfur skal veita upplýsingar um viðeigandi skömmtun og lyfjagjöf.

Kvörðunarhringir

Sprautan er með hringjum sem hægt er að nota ef aðeins er óskað eftir að nota hluta skammtsins (sjá kafla 6.6). Hins vegar er lyfið aðeins einnota. Aðeins skal taka einn skammt af Binocrit úr hverri sprautu.

Kaflann „Leiðbeiningar um hvernig á að sprauta sig sjálfur með Binocrit“ er að finna síðast í fylgiseðlinum.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Hvorki skal gefa sjúklingum Binocrit né neinn annan rauðkornavaka hafi þeir fengið rauðkornskímfrumnafæð (pure red cell aplasia) eftir meðferð með hvaða rauðkornavaka sem er (sjá kafla 4.4).

- Háþrýstingur sem ekki hefur náðst stjórn á.
- Sjúklingar sem gangast undir skurðaðgerð, sem ekki er hægt að gefa venjulegar segavarnir, hver svo sem ástæðan er.

Ekki má nota Binocrit handa sjúklingum sem eiga að fara í meiriháttar valbundna bæklunaraðgerð og gefa ekki eigið blóð í aðgerðina, þegar um er að ræða sjúklinga með alvarlegan kransæðasjúkdóm, útæða-, hálsslagæðar- eða heilaæðasjúkdóm og að sama skapi á þetta við um sjúklinga sem hafa nýlega fengið hjartadrep eða heilaslag.

- Virða skal allar frábendingar í tengslum við forgjöf eigin blóðs hjá sjúklingum sem fá viðbótarmeðferð með Binocrit.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Almennt

Hjá sjúklingum sem fá epóetín alfa þarf að mæla blóðþrýsting reglulega og meðhöndla hann ef þörf krefur. Nota skal epóetín alfa með varúð hjá þeim sem eru með ómeðhöndlaðan háþrýsting, háþrýsting sem ekki hefur náðst nægilega góð stjórn á eða háþrýsting sem gengur illa að meðhöndla. Nauðsynlegt getur verið að hefja eða auka blóðþrýstingslækkandi meðferð. Náist ekki stjórn á háþrýstingnum skal hætta meðferð með epóetíni alfa.

Vart hefur orðið við háþrýstingskreppu með einkennum frá heila og krampaköstum meðan á epóetín alfa meðferð stendur hjá sjúklingum sem áður höfðu eðlilegan eða lágan blóðþrýsting, sem kallaði á tafarlausu lækniástoð og bráðameðferð. Sérstakrar athygli er þörf ef stingandi mígrenilíkir höfuðverkir gera skyndilega vart við sig, en það getur verið viðvörunarmerki (sjá kafla 4.8).

Gæta skal varúðar þegar epóetín alfa er gefið sjúklingum með flogaveiki, sögu um flog eða sjúkdóma sem tengjast aukinni hættu á flogavirkni, svo sem sýkingar í miðtaugakerfi og meinvörp í heila.

Gæta skal varúðar þegar epóetín alfa er gefið sjúklingum með langvinna lifrabilun. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi epóetín alfa hjá sjúklingum með vanstarfsemi lifrar.

Aukin tíðni segamyndunar í æðum (TVE) hefur komið fram hjá sjúklingum sem fá ESA lyf (sjá kafla 4.8). Þar á meðal eru segamyndun og segarek í bláæðum og slagæðum (stundum banvænt), svo sem segamyndun í djúpbláæðum, lungnasegarek, segamyndun í sjónhimnu og hjartadrep. Auk þess var tilkynnt um heilaslag (m.a. hjarnafleygdrep, heilablæðingu og skammvinn blóðþurrðarköst).

Vega skal reynslu af hættu á þessari segamyndun á móti ávinningi af meðferð með epóetín alfa, einkum hjá sjúklingum sem þegar eru með áhættuþætti hvað varðar segamyndun, svo sem offitu og fyrri sögu um segamyndun (t.d. segamyndun í djúpbláæðum, lungnasegarek og heilaslag).

Hafa skal vandlegt eftirlit með blóðrauðagildum hjá öllum sjúklingum þar sem hugsanlega er aukin hættu á segareki og dauðsföllum þegar sjúklingar sem fá meðferð eru með hærra bil blóðrauðapéttni en ábending mælir fyrir um.

Í meðallagi mikil, skammtaháð fjölgun blóðflagna, innan eðlilegra marka, getur orðið meðan á meðferð með epóetín alfa stendur. Aukningin gengur til baka við áframhaldandi meðferð. Auk þess hefur verið tilkynnt um meiri blóðflagnafjölgun en telst innan eðlilegra marka. Mælt er með að fylgjast reglubundið með fjölda blóðflagna fyrstu 8 vikur meðferðarinnar.

Meta skal og meðhöndla allar aðrar orsakir blóðleysis (járn-, fólínsýru- eða B₁₂-vítamínskort, áleitrun, sýkingu eða bólgu, blóðmissi, blóðlýsu eða beinmergstrefjun óháð uppruna) áður en meðferð með epóetíni alfa er hafin og þegar ákveðið er að auka skammta. Yfirleitt lækka sermisgildi ferrítíns um

leið og heildarrúmmál rauðkorna eykst. Til að svörun við epóetíni alfa sé sem best skal þess gætt að járnforði sé nægur og uppþótarmeðferð með járn gefin ef þörf krefur (sjá kafla 4.2):

- Hjá sjúklingum með langvinna nýrnabilun er mælt með járn (frumefnið járn til inntöku, 200 til 300 mg/dag fyrir fullorðna, og 100 til 200 mg/dag til inntöku fyrir börn) ef sermisgildi ferrítins eru undir 100 ng/ml.
- Hjá krabbameinssjúklingum er mælt er með járn (frumefnið járn til inntöku sem nemur 200 til 300 mg/dag) ef transferrínmettun er undir 20%.
- Hjá sjúklingum sem taka þátt í eigin blóðgjöf skal gefa járn (frumefnið járn til inntöku sem nemur 200 mg/dag) nokkrum vikum áður en eigin blóðgjöf er hafin til þess að mikill járnforði sé fyrir hendi áður en meðferð með epóetín alfa er hafin og meðan á meðferð stendur með epóetín alfa.
- Hjá sjúklingum sem þurfa að gangast undir stóra, valbundna bæklunaraðgerð skal gefa járn (frumefnið járn til inntöku sem nemur 200 mg/dag) meðan á meðferð stendur með epóetín alfa. Ef mögulegt er skal hefja meðferð með járn áður en meðferð með epóetín alfa er hafin til þess að járnforði verði nægur.

Örsjaldan hefur orðið vart við versnun porfýríu hjá sjúklingum sem fengu meðferð með epóetíni alfa. Sýna skal aðgát þegar epóetín alfa er gefið sjúklingum með porfýríu.

Í tengslum við epóetín meðferð hefur verið tilkynnt um alvarleg húðviðbrögð (SCARs), sem geta verið lífshættuleg eða banvæn, þ.m.t. Stevens-Johnson heilkenni og eitrunardreplos í húðþekju. Alvarlegri tilvik hafa sést með langvirkum epóetínum.

Við ávísun lyfsins skulu sjúklingar upplýstir um þessi merki og einkenni og fylgjast skal náið með þeim m.t.t. húðviðbragða. Komi merki og einkenni í ljós sem benda til þessara viðbragða, skal hætta notkun Binocrit strax og íhuga aðra meðferð.

Hafi sjúklingurinn fengið alvarleg húðviðbrögð svo sem Stevens-Johnson heilkenni eða eitrunardreplos í húðþekju vegna notkunar Binocrit má hann aldrei nota lyfið aftur.

Til þess að hægt sé að rekja lyf sem örva rauðkornamyndun skal skrá (eða tilgreina) nafn og lotunúmer þess lyfs sem örvar rauðkornamyndun sem gefið var í skýrslu sjúklings. Aðeins skal skipta um lyf sem örva rauðkornamyndun hjá sjúklingum undir viðeigandi eftirliti.

Rauðkornskímfrumnafæð

Komið hafa fram tilvik um mótefnamiðlaða rauðkornskímfrumnafæð eftir notkun epóetíns alfa mánuðum eða árum saman. Einnig var tilkynnt um slíkt hjá sjúklingum með lifrabólgu C sem fengu interferón og ríbavírín, þegar ESA lyf voru gefin samtímis. Epóetín alfa er ekki samþykkt til að meðhöndla blóðleysi í tengslum við lifrabólgu C.

Hjá sjúklingum sem verða fyrir því að lyfið hættir skyndilega að verka, skilgreint sem minnkun blóðrauða (1 til 2 g/dl eða 0,62 til 1,25 mmól/l á mánuði), samhliða aukinni þörf fyrir blóðgjafir, skal telja netfrumur og rannsaka venjulegar orsakir þess að svörun hættir (t.d. járn-, fólínsýru- og B₁₂-vítamínskortur, áleitrun, sýking eða bólga, blóðmissir, blóðlýsa og beinmergstrefjun óháð uppruna).

Ef vart verður við mótsagnakennda lækun blóðrauða og þróun alvarlegs blóðleysis ásamt fækkun netfrumna skal hætta meðferð með epóetín alfa og framkvæma and-rauðkornavaka mótefnapróf. Einnig skal íhuga beinmergrannsókn til greiningar á rauðkornskímfrumnafæð.

Ekki skal hefja neina aðra meðferð með lyfjum sem örva rauðkornamyndun vegna hættu á víxlverkun.

Meðferð við blóðleysi ásamt einkennum hjá börnum og fullorðum sjúklingum með langvinna nýrnabilun

Sjúklingar með langvinna nýrnabilun sem fá epóetín alfa skulu láta mæla blóðrauðagildi reglulega þar til stöðugum gildum er náð og með reglulegu millibili eftir það.

Hjá sjúklingum með langvinna nýrnabilun á aukning blóðrauða að vera u.þ.b. 1 g/dl (0,62 mmól/l) á mánuði og ekki fara yfir 2 g/dl (1,25 mmól/l) á mánuði til að draga sem mest úr hættu á blóðþrýstingshækkun.

Hjá sjúklingum með langvinna nýrnabilun á viðhaldspéttni blóðrauða ekki að fara fram úr efra bili blóðrauðapéttni sem ráðlagt er í kafla 4.2. Í klínískum rannsóknum kom fram aukin hættu á dauða og alvarlegum meintilvikum frá hjarta- og æðakerfi þegar lyf sem örva rauðkornamyndun voru gefin til að ná fram blóðrauðapéttni hærri en 12 g/dl (7,5 mmól/l).

Klínískar samanburðarrannsóknir hafa ekki sýnt fram á verulegan ávinning af lyfjagjöf epóetíns þegar þéttni blóðrauða hefur hækkað umfram það gildi sem nauðsynlegt er til að ná stjórn á blóðleysi og koma í veg fyrir blóðgjöf.

Sýna skal aðgát við aukningu skammta af Binocrit hjá sjúklingum með langvinna nýrnabilun þar sem stórir uppsafnaðir skammtar af epóetíni kunna að valda aukinni hættu á dauðsföllum, alvarlegum meintilvikum frá hjarta- og æðakerfi eða heilaæðum. Hjá sjúklingum með lélega blóðrauðasvörun gagnvart epóetíni skal íhuga aðrar ástæður fyrir lélegri svörun (sjá kafla 4.2 og 5.1).

Fylgjast skal reglulega með sjúklingum með langvinna nýrnabilun sem fá meðferð með epóetíni alfa undir húð með tilliti til minnkaðrar verkunar, sem skilgreind er sem engin eða minnkuð svörun við meðferð með epóetíni alfa hjá sjúklingum sem áður svöruðu slíkri meðferð. Þetta einkennist af viðvarandi lækkun blóðrauða þrátt fyrir aukningu á epóetín alfa skömmtum (sjá kafla 4.8).

Verið getur að sumir sjúklingar með lengra bil á milli skammta (lengra bil en einu sinni í viku) af epóetíni alfa viðhaldi ekki viðunandi blóðrauðastyrk (sjá kafla 5.1) og gætu þurft aukna skammta af epóetíni alfa. Fylgjast skal reglulega með blóðrauðastyrk.

Vart hefur orðið við segamyndun í samveitu (shunt thromboses) hjá sjúklingum í blóðskilun, einkum þeim sem hafa tilhneigingu til að fá lágan blóðþrýsting eða hafa fylgikvilla með slagæðar-bláæðar fistli (t.d. þrengsli, slagæðagúlpar, o.s.frv.). Mælt er með að endurmeta snemma samveitu hjá þessum sjúklingum og gefa segavarnir, t.d. asetýlsalisýlsýru.

Einstöku sinnum hefur komið fram blóðkalíumhækkun þó ekki hafi verið sýnt fram á orsakasamhengi. Fylgjast skal með sermispéttni salta hjá sjúklingum með langvinna nýrnabilun. Komi fram hækkun eða vaxandi sermispéttni kalíums skal, auk þess að veita viðeigandi meðferð við blóðkalíumhækkun, íhuga að hætta notkun epóetíns alfa þar til sermispéttni kalíums hefur verið leiðrétt.

Vegna hækkunar á blóðrauða er oft þörf á auknum heparínskammti handa sjúklingum í blóðskilun meðan á meðferð með epóetíni alfa stendur. Stíflur í skilunarsúm og slöngum geta myndast ef ekki er um fullnægjandi heparíngjöf að ræða.

Leiðrétting á blóðleysi með epóetíni alfa hjá fullorðnum sjúklingum sem ekki eru enn komnir í blóðskilun, hefur ekki í för með sér hraðari skerðingu á nýrnastarfsemi, eftir því sem upplýsingar fram til þessa gefa til kynna.

Meðferð sjúklinga með blóðleysi af völdum krabbameinslyfjameðferðar

Sjúklingar með krabbamein sem fá epóetín alfa skulu láta mæla blóðrauðagildi reglulega þar til stöðugum gildum er náð og með reglulegu millibili eftir það.

Epóetín eru vaxtarþættir sem fyrst og fremst örva myndun rauðra blóðkorna. Vera má að rauðkornavakaviðtakar séu tjáðir á yfirborði ýmissa æxlisfrumna. Eins og á við um alla vaxtarþætti er

talið hugsanlegt að epóetín geti örvað allan æxlisvöxt. Ekki er hægt að útiloka að lyf sem örva rauðkornamyndun hafi áhrif á framgang æxlis eða minnki lifun án versunar. Í klínískum samanburðarrannsóknnum hefur notkun epóetín alfa og annara lyfja sem örva rauðkornamyndun verið tengd minnkaðri stjórn á staðbundnum æxlum eða minnkaðri heildarlifun:

- Minnkuð staðbundin stjórn hjá sjúklingum með langt gengið krabbamein á höfuð- og hálssvæði í geislameðferð, þegar leitast var við að ná blóðrauðapéttni sem var hærrí en 14 g/dl (8,7 mmól/l).
- Stytt heildarlifun og fjölgun dauðsfalla vegna framgangs sjúkdóms eftir 4 mánuði hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein með meinvörpum í krabbameinslyfjameðferð, þegar leitast var við að ná blóðrauðapéttni á bilinu 12 til 14 g/dl (7,5 til 8,7 mmól/l).
- Aukin hætta á dauðsföllum hjá sjúklingum með virkan illkynja sjúkdóm sem hvorki eru í krabbameinslyfjameðferð né geislameðferð, þegar leitast var við að hafa blóðrauðagildi 12 g/dl (7,5 mmól/l). Ekki má nota lyf sem örva rauðkornamyndun hjá þessum sjúklingahópi.
- Í frumgreiningu hefur komið fram 9% aukin hætta á framgangi sjúkdómsins eða dauða hjá þeim sem fá epóetín alfa og staðlaða umönnun og 15% aukin áhætta sem ekki er hægt að útiloka tölfraðilega hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein með meinvörpum í krabbameinslyfjameðferð, þegar leitast var við að ná blóðrauðapéttni á bilinu 10 til 12 g/dl (6,2 til 7,5 mmól/l).

Í ljósi ofantalinna staðreynda er blóðgjöf ákjósanlegasta meðferð við blóðleysi hjá sjúklingum með krabbamein við sumar klínískar aðstæður. Ákvörðunin um að gefa meðferð með raðbrigða rauðkornavökum á að byggjast á árangurs-/áhættumati í samráði við hvern sjúkling fyrir sig sem einnig ætti að taka mið af sértæku klínísku samhengi. Þeir þættir sem taka skal til greina við þetta mat eru tegund æxlis og stig, stig blóðleysis, lífslíkur, umhverfið þar sem sjúklingur er meðhöndlaður og val sjúklings (sjá kafla 5.1).

Hjá sjúklingum sem fá krabbameinslyfjameðferð skal taka tillit til þess að 2-3 vikna bið er frá því að notkun ESA hefst og fjölgun rauðra blóðkorna vegna rauðkornavakans kemur fram, þegar metið er hvort meðferð með epóetíni alfa eigi við (sjúklingar sem eiga á hættu að þurfa blóðgjöf).

Sjúklingar sem gangast eiga undir skurðaðgerð og taka þátt í undirbúningi eigin blóðgjafar

Fara skal eftir öllum sérstökum varnarorðum og sérstökum varúðarreglum sem tengjast eigin blóðgjöf, einkum hvað varðar viðhald eðlilegs vökvamagns.

Sjúklingar sem þurfa að gangast undir stóra, valbundna bæklunaraðgerð

Ávallt skal viðhafa góða starfshætti hvað varðar meðhöndlun blóðs í tengslum við skurðaðgerðir.

Sjúklingar sem eiga að fara í stóra, valbundna bæklunaraðgerð þurfa fyrirbyggjandi segavarnir við hæfi, þar sem segamyndun og aðrir æðafylgikvillar geta komið fram hjá sjúklingum eftir aðgerð, sér í lagi ef um undirliggjandi hjarta- eða æðasjúkdóm er að ræða. Gæta skal sérstakrar varúðar með sjúklinga sem hætt er við segamyndun í djúplægum bláæðum (DVT). Ennfremur er ekki hægt að útiloka aukna hættu á segamyndun/æðakvillum eftir aðgerð við meðferð með epóetíni alfa hjá sjúklingum með blóðrauða > 13 g/dl (> 8,1 mmól/l) í upphafi meðferðar. Því skal ekki nota epóetín alfa handa sjúklingum með blóðrauðagildi > 13 g/dl (> 8,1 mmól/l) fyrir meðferð.

Hjálparefni

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23mg) af natríum í hverri áfylltri sprautu, það er að segja er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekkert liggur fyrir sem bendir til þess að meðferð með epóetín alfa breyti umbrotum annarra lyfja. Lyf sem draga úr rauðkornamyndun kunna að draga úr svörun gagnvart epóetín alfa.

Vegna þess að síklósporín (e. cyclosporin) binst rauðum blóðkornum er lyfjamilliverkun möguleg. Sé epóetín alfa gefið samhliða síklósporíni, á að fylgjast með blóðþéttni síklósporíns og stilla skammt síklósporíns þegar blóðrauðagildið hækkar.

Ekki liggja fyrir neinar upplýsingar sem benda til milliverkunar epóetíns alfa við hvítkornavaxtarþátt (G-CSF) eða gleypifrumuhvítkornavaxtarþátt (GM-CSF) með tilliti til blóðfræðilegrar sérgreiningar eða frumfjölgunar í æxlissýnum *in vitro*.

Hjá fullorðnum konum með brjóstakrabbamein með meinvörpum hafði samhliða gjöf undir húð á 40.000 a.e./ml epóetín alfa ásamt trastuzumabi 6 mg/kg engin áhrif á lyfjahvörf trastuzumabs.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun epóetín alfa á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Því skal ekki nota epóetín alfa handa þunguðum konum nema væntanlegur ávinningur vegi upp hugsanlega áhættu fyrir fóstrið. Ekki er mælt með notkun epóetíns alfa fyrir þungaðar konur sem taka þátt í undirbúningi eigin blóðgjafar og gangast eiga undir skurðaðgerð.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort útrænt epóetín alfa skilst út í brjóstamjólk. Sýna skal aðgát þegar epóetín alfa er gefið konum með börn á brjósti. Vega þarf og meta kosti brjóstgjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstgjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með epóetín alfa.

Ekki er mælt með notkun epóetíns alfa fyrir konur með barn á brjósti sem taka þátt í undirbúningi eigin blóðgjafar og gangast eiga undir skurðaðgerð.

Frjósemi

Engar rannsóknir liggja fyrir til þess að meta hugsanleg áhrif epóetín alfa á frjósemi karla og kvenna.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Binocrit hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggisupplýsingum

Algengustu lyfjaaukaverkanirnar meðan á meðferð með epóetín alfa stendur eru skammtaháð blóðþrýstingshækkun eða versnun háþrýstings sem þegar er til staðar. Hafa skal eftirlit með blóðþrýstingi, einkum við upphaf meðferðar (sjá kafla 4.4).

Algengustu lyfjaaukaverkanirnar sem fram hafa komið í klínískum rannsóknum á epóetín alfa eru niðurgangur, ógleði, uppköst, sótthiti og höfuðverkur. Inflúensulíkur sjúkdómur kemur einkum fram í upphafi meðferðar.

Tilkynnt hefur verið um stíflu í öndunarvegi, meðal annars tilvik um stíflu í efri öndunarvegi, nefstíflu og nefkoxsbólgu í rannsóknum með lengra bil á milli skammta hjá fullorðnum sjúklingum með nýrnabilun sem ekki hafa farið í blóðskilun.

Aukin tíðni segamyndunar í æðum (TVE) hefur komið fram hjá sjúklingum sem fá ESA lyf (sjá kafla 4.4).

Tafla yfir aukaverkanir

Af alls 3.417 einstaklingum í 25 slembiröðuðum, tvíblindum rannsóknum með samanburði við lyfleysu eða staðlaða umönnun var heildaröryggi epóetín alfa metið hjá 2.094 einstaklingum með blóðleysi. Meðal þeirra voru 228 sjúklingar með langvinna nýrnabilun sem þegar höfðu fengið meðferð með epóetín alfa í 4 rannsóknum á langvinnri nýrnabilun (2 rannsóknir fyrir skilun [N = 131 einstaklingar með langvinna nýrnabilun sem fengu lyfið], og 2 meðan á skilun stóð [N = 97 einstaklingar með langvinna nýrnabilun sem fengu lyfið]); 1.404 krabbameinssjúklingar sem fengu lyfið í 16 rannsóknum á blóðleysi af völdum krabbameinslyfjameðferðar; 147 einstaklingar sem fengu lyfið í 2 rannsóknum vegna eigin blóðgjafar; 213 einstaklingar sem fengu lyfið í 1 rannsókn á tímabilinu í kringum skurðaðgerð og 102 einstaklingar sem fengu lyfið í 2 rannsóknum á mergrangvaxtarheilkenni. Þær aukaverkanir sem tilkynnt var um hjá $\geq 1\%$ einstaklinga sem fengu epóetín alfa í þessum rannsóknum koma fram á töflunni hér á eftir.

Tíðnimat: Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Flokkun eftir líffærum	Aukaverkun (kjörheiti)	Tíðni
Blóð og eitlar	Hrein rauðkornskím-frumnafæð ³ , Blóðflagnablæði	Mjög sjaldgæfar
Efnaskipti og næring	Blóðkalíumhækkun ¹	Sjaldgæfar
Ónæmiskerfi	Ofnæmisviðbrögð ³	Sjaldgæfar
	Bráðaofnæmisviðbrögð ³	Mjög sjaldgæfar
Taugakerfi	Höfuðverkur	Algengar
	Krampar	Sjaldgæfar
Æðar	Háþrýstingur, segamyndun í bláæðum og slagæðum ²	Algengar
	Háþrýstingskreppa ³	Tíðni ekki þekkt
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Hósti	Algengar
	Slímhúðarbólga í öndunarvegi	Sjaldgæfar
Meltingarfæri	Niðurgangur, ógleði, uppköst	Mjög algengar
Húð og undirhúð	Útbrot	Algengar
	Ofsakláði ³	Sjaldgæfar
	Ofsabjúgur ³	Tíðni ekki þekkt
Stoðkerfi og bandvefur	Liðverkir, beinverkir, vöðvaverkir, verkir í útlimum	Algengar
Meðfætt og fjölskyldubundið/ arfgengt ástand	Bráð purpuraveiki ³	Mjög sjaldgæfar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Sótthiti	Mjög algengar
	Kuldahrollur, influensulíkur sjúkdómur, aukaverkanir á stungustað, útlímabjúgur	Algengar
	Skortur á lyfjaáhrifum ³	Tíðni ekki þekkt
Rannsóknaniðurstöður	Mótefni gegn rauðkornavaka til staðar	Mjög sjaldgæfar

¹ Algengt við skilun

² Meðal annars aukaverkanir í slagæðum og bláæðum, ýmist banvænar eða ekki, svo sem segamyndun í djúpbláæðum, lungnasegarek, segamyndun í sjónhimnu, segamyndun í slagæðum (m.a. hjartadrep), heilaslag (m.a. hjarnafleygdrep og heilablæðing), skammvinn blóðþurrðarköst og segamyndun í samveitu (þ.m.t. skilunarbúnaði) og segamyndun innan slagæðagúlpa í samveitu

³ Fjallað er um þetta í undirkafla hér neðar og/eða í kafla 4.4.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Tilkynnt hefur verið um ofnæmisviðbrögð, m.a. útbrot (svo sem ofsakláða), bráðaofnæmisviðbrögð og ofsabjúg (sjá kafla 4.4).

Vart hefur orðið við háþrýstingskreppu með einkennum frá heila og krampaköstum meðan á epóetín alfa meðferð stendur hjá sjúklingum sem áður höfðu eðlilegan eða lágan blóðþrýsting, sem kallaði á tafarlaus læknisaðstoð og bráðameðferð. Sérstakrar athygli er þörf ef stingandi mígrenilíkir höfuðverkir gera skyndilega vart við sig, en það getur verið viðvörunarmerki (sjá kafla 4.4).

Í tengslum við epóetín meðferð hefur verið tilkynnt um alvarleg húðviðbrögð (SCARs), sem geta verið lífshættuleg eða banvæn, þ.m.t. Stevens-Johnson heilkenni og eitrunardreplos í húðþekju (sjá kafla 4.4).

Örsjaldan hefur verið tilkynnt um mótefnamiðlaða rauðkornskímfrumnafæð (í < 1/10.000 tilfellum á hvert sjúklingaár) í kjölfar mánaða- eða áralangrar meðferðar með epóetín alfa (sjá kafla 4.4). Tilkynnt hefur verið um fleiri tilvik við lyfjagjöf undir húð samanborið við gjöf í bláæð.

Fullorðnir sjúklingar með mergrangvaxtarheilkenni með væga- eða miðlungsmikla-1-áhættu

Í slembiraðaðri, tvíblindri, fjölsetra samanburðarrannsókn með lyfleysu greindist segamyndun í æðum (TVE) hjá 4 (4,7%) sjúklingum (skyndidauði, blóðþurrðarslag, blóðrek og bláæðabólga). Öll tilvik segamyndunar í æðum komu fram í epóetín alfa hópnum og á fyrstu 24 vikum rannsóknarinnar. Í þremur tilvikum var segamyndun í æðum staðfest og í síðasta tilvikinu (skyndidauða) var segamyndun í æðum óstaðfest. Tveir sjúklingar voru með mikilvæga áhættuþætti (gáttatif, hjartabilun og segabláæðabólgu).

Börn með langvinna nýrnabilun sem eru í blóðskilun

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um útsetningu hjá börnum með langvinna nýrnabilun sem eru í blóðskilun, í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu. Ekki var tilkynnt um neinar sérstakar aukaverkanir hjá börnum sem ekki koma fram á töflunni hér að ofan eða aukaverkanir sem voru ekki í samræmi við undirliggjandi sjúkdóm hjá þessum hópi sjúklinga.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Ráðlagt skammtabil epóetín alfa er mjög breitt. Ofskömmun epóetíns alfa getur aukið þau lyfjafraeðilegu áhrif sem rauðkornavakar kalla fram. Taka má úr sjúklingi blóð ef blóðrauðagildi eru mjög há. Veita skal frekari stuðningsmeðferð ef þarf.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: blóðskortslyf, rauðkornavaki, ATC-flokkur: B03XA01.

Binocrit er líftækniyfshliðstæða. Ítarlegar upplýsingar eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Verkunarháttur

Rauðkornavaki (EPO) er sykurpróteinshormón sem er að mestu leyti framleitt af nýrum sem svörun við vefildisskortri og er það efni sem stýrir að mestu leyti framleiðslu rauðra blóðkorna. EPO tekur þátt í öllum stigum þróunar rauðfrumna og megináhrif þess koma fram á stigi rauðfrumuforvera. Eftir að EPO binst yfirborðsfrumuvaka virkjar það boðferli sem trufla stýrðan frumudauða og örva framleiðslu rauðfrumna.

Raðbrigða EPO (epóetín alfa) manna, tjáð í frumum úr eggjastokkum kínverskra hamstra, er með 165 amínósýrur í sömu röð og fram kemur í EPO í þvagi manna; ekki er hægt að greina á milli þessara tveggja með virkniprófum. Sameindarþyngd rauðkornavaka er 32.000 til 40.000 dalton.

Rauðkornavaki er vaxtarþáttur sem örvar fyrst og fremst framleiðslu rauðra blóðkorna. Rauðkornavakaviðtakar kunna að koma fram á yfirborði ýmissa æxlisfrumna.

Lyfhrif

Heilbrigðir sjálfboðaliðar

Eftir staka skammta (20.000 til 160.000 a.e. undir húð) af epóetín alfa varð vart við skammtaháða svörun hvað varðar vísa um lyfhrif, meðal annars eftirfarandi: grisjurauðkorn, rauð blóðkorn og blóðrauða. Greinilegt mynstur kom fram í þéttni-tímaferli hvað varðar hvenær hámarki var náð og

grunnildi síðan náð á ný og breytingar á hundraðshlutfalli grisjurauðkorna. Ógreinilegra mynstur kom fram hvað varðar rauð blóðkorn og blóðrauða. Almennt jukust allir vísar um lyfhrif á línulegan hátt með skömmtum þannig að hámarkssvörun náðist við stærstu skammtana.

Í frekari rannsóknum á lyfhrifum voru 40.000 a.e. einu sinni í viku bornar saman við 150 a.e./kg 3 sinnum í viku. Þrátt fyrir mun á mynstri þéttni-tímaferlis var lyfhrifssvörun (samkvæmt mælingu á breytingum á grisjurauðkornum, blóðrauða og heildarfjölda rauðra blóðkorna) svipuð í báðum meðferðaráætlunum. Í frekari rannsóknum var gerður samanburður á meðferðaráætlun með 40.000 a.e. einu sinni í viku af epóetín alfa og skömmtum tvisvar í viku á bilinu 80.000 til 120.000 a.e. undir húð. Á heildina litið, byggt á niðurstöðum úr þessum rannsóknum á lyfhrifum hjá heilbrigðum einstaklingum, virðist skömmtun einu sinni í viku með 40.000 a.e. bera meiri árangur við framleiðslu rauðra blóðkorna en skömmtun tvisvar í viku, þrátt fyrir að framleiðsla grisjurauðkorna hafi reynst svipuð bæði við skömmtun einu sinni í viku og tvisvar í viku.

Langvinn nýrnabilun

Komið hefur í ljós að epóetín alfa örvar myndun rauðra blóðkorna hjá blóðlausum sjúklingum með langvinna nýrnabilun, þ. á m. sjúklingum í skilun og fyrir skilun. Fyrstu merki um svörun við epóetín alfa eru fjölgun grisjurauðkorna innan 10 daga og síðan fjölgun rauðra blóðkorna, blóðrauða og blóðkornaskila, yfirleitt innan 2 til 6 vikna. Blóðrauðasvörun er mismunandi milli sjúklinga og kann að verða fyrir áhrifum af járnforða og sjúkdóma sem eru fyrir hendi á sama tíma.

Blóðleysi af völdum krabbameinslyfjameðferðar

Komið hefur í ljós að epóetín alfa gefið 3 sinnum í viku eða einu sinni í viku eykur blóðrauða og dregur úr þörf á blóðgjöf eftir fyrsta mánuð meðferðar hjá krabbameinssjúklingum sem fá krabbameinslyfjameðferð.

Í rannsókn þar sem gerður var samanburður á meðferðaráætlunum með 150 a.e./kg 3 sinnum í viku og 40.000 a.e. einu sinni í viku hjá heilbrigðum einstaklingum og einstaklingum með krabbamein og blóðleysi reyndist tímaprófíll breytinga á prósentuhlutfalli grisjurauðkorna, blóðrauða og heildarfjölda rauðra blóðkorna svipaður milli meðferðaráætlana tveggja bæði hjá heilbrigðum einstaklingum og einstaklingum með krabbamein og blóðleysi. AUC gildi fyrir lyfhrifabreytur voru svipuð í meðferðaráætlun með 150 a.e./kg 3 sinnum í viku og með 40.000 a.e. einu sinni í viku, bæði hjá heilbrigðum einstaklingum og einstaklingum með krabbamein og blóðleysi.

Skurðaðgerð hjá fullorðnum sjúklingum sem taka þátt í eigin blóðgjöf

Komið hefur í ljós að epóetín alfa örvar framleiðslu rauðra blóðkorna til að auka magn blóðs til eigin blóðgjafar og til þess að takmarka minnkun blóðrauða hjá fullorðnum sjúklingum sem þurfa að gangast undir stóra, valbundna skurðaðgerð þegar ekki er búist við að þeir nái að fullnægja þörf vegna aðgerðar með eigin blóðgjöf. Mestu áhrifin koma fram hjá sjúklingum með lágan blóðrauða (≤ 13 g/dl).

Meðferð hjá fullorðnum sjúklingum sem þurfa að gangast undir stóra, valbundna bæklunaraðgerð

Hjá sjúklingum sem þurfa að gangast undir stóra, valbundna bæklunaraðgerð og eru með blóðrauðagildi fyrir meðferð sem nemur > 10 til ≤ 13 g/dl hefur komið í ljós að epóetín alfa dregur úr hættu samfara ósamgena blóðgjöf og flýtir fyrir því að upphaflegum rauðkornafjölda sé náð á ný (hækkun blóðrauðagilda, blóðkornaskila og fjölda grisjurauðkorna).

Verkun og öryggi

Langvinn nýrnabilun

Epóetín alfa hefur verið rannsakað í klínískum rannsóknum hjá fullorðnum sjúklingum með langvinna nýrnabilun og blóðleysi, þ.m.t. sjúklingum í blóðskilun og fyrir skilun, til meðhöndlunar á blóðleysi og til að halda blóðkornaskilum innan markþéttni á bilinu 30 til 36%.

Í klínískum rannsóknum með upphafsskömmtum sem námu 50 til 150 a.e./kg þrisvar sinnum í viku sýndu u.þ.b. 95% allra sjúklinga svörun í formi klínískt marktækrar hækkunar blóðkornaskila. Eftir

u.þ.b. tveggja mánaða meðferð voru nánast allir sjúklingar lausir við blóðgjöf. Þegar markgildi blóðkornaskila var náð var viðhaldsskammtur ákvarðaður fyrir hvern sjúkling.

Í þremur stærstu klínísku rannsóknunum sem framkvæmdar voru á fullorðnum sjúklingum í skilun var miðgildi þess viðhaldsskammts sem nauðsynlegur var til að viðhalda blóðkornaskilum á bilinu 30 til 36% u.þ.b. 75 a.e./kg 3 sinnum í viku.

Í tvíblindri, fjölsetra rannsókn með samanburði við lyfleysu á lífsgæðum hjá sjúklingum með langvinna nýrnabilun sem voru í blóðskilun varð vart við klínískt og tölfræðilega marktækan ávinning hjá sjúklingum sem fengu epóetín alfa samanborið við hópinn sem fékk lyfleysu við mat á þreytu, líkamlegum einkennum, samböndum og þunglyndi (Kidney Disease Questionnaire) eftir sex mánaða meðferð. Sjúklingar úr hópnum sem fékk epóetín alfa tóku einnig þátt í opinni, framlengdri rannsókn þar sem sýnt var fram á ávinning fyrir lífsgæði sem varði í 12 mánuði til viðbótar.

Fullorðnir sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi, sem eru enn ekki komnir í skilun

Í klínískum rannsóknum á sjúklingum með langvinna nýrnabilun sem voru ekki í skilun en fengu meðferð með epóetín alfa var meðallengd meðferðar næstum fimm mánuðir. Þessir sjúklingar sýndu svipaða svörun við meðferð með epóetín alfa og kom fram hjá sjúklingum í skilun. Sjúklingar með langvinna nýrnabilun sem voru ekki í skilun sýndu skammtaháða og viðvarandi hækkun blóðkornaskila þegar epóetín alfa var annaðhvort gefið í bláæð eða undir húð. Vart varð við svipaða tíðni hækkunar blóðkornaskila þegar epóetín alfa var gefið með annarri af þessum íkomuleiðum. Að auki hefur komið í ljós að epóetín alfa skammtar sem nema 75 til 150 a.e./kg á viku viðhalda blóðkornaskilum á bilinu 36 til 38% í allt að sex mánuði.

Í 2 rannsóknum með stigvaxandi bili milli skammta af epóetín alfa (3 sinnum á viku, einu sinni á viku, einu sinni á 2ja vikna fresti og einu sinni á 4 vikna fresti) náðu sumir sjúklingar með lengri bil milli skammta ekki að viðhalda fullnægjandi blóðrauðagildum og féllu undir viðmið um að hætta skyldi í rannsókninni við tilgreind blóðrauðagildi samkvæmt aðferðarlýsingu (0% hjá hópnum sem fékk lyfið einu sinni í viku, 3,7% hjá hópnum sem fékk lyfið á 2ja vikna fresti og 3,3% hjá hópnum sem fékk lyfið á 4 vikna fresti).

Í slembiraðaðri, framsýnni rannsókn voru metnir 1.432 sjúklingar með langvinna nýrnabilun og blóðleysi sem ekki voru í skilun. Sjúklingar fengu meðferð með epóetín alfa með það að markmiði að ná viðhaldsgildi blóðrauða sem næmi 13,5 g/dl (hærra en ráðlögð blóðrauðapéttni) eða 11,3 g/dl. Alvarlegur kvilli í hjarta- og æðakerfi (dauði, hjartadrep, slag eða sjúkrahússinnlög vegna hjartabilunar) kom fram hjá 125 (18%) af 715 sjúklingum í hærri blóðrauðahópnum samanborið við 97 (14%) af 717 sjúklingum í lægri blóðrauðahópnum (áhættuhlutfall [HR] 1,3; 95% CI: 1,0; 1,7; $p = 0,03$).

Samantektargreiningar á klínískum rannsóknum á ESA lyfjum voru framkvæmdar eftir á hjá sjúklingum með langvinna nýrnabilun (í skilun, ekki í skilun, hjá sjúklingum með eða án sykursýki). Vart varð við tilhneigingu til aukinnar hættu á dauðsföllum af öllum orsökum og meintilvikum frá hjarta- og æðakerfi og heilaeðum sem tengdist stærri uppsöfnuðum skömmtum ESA lyfja óháð tengslum við sykursýki og skilunarmeðferð (sjá kafla 4.2 og kafla 4.4).

Meðferð sjúklinga með blóðleysi af völdum krabbameinslyfjameðferðar

Epóetín alfa hefur verið rannsakað í klínískum rannsóknum hjá fullorðnum sjúklingum með krabbamein og blóðleysi sem eru með eitlaæxli og föst æxli og sjúklingum í ýmsum meðferðaráætlunum með krabbameinslyfjum, svo sem meðferðaráætlunum með og án platínulyfja. Í þessum rannsóknum reyndist epóetín alfa sem gefið var 3 sinnum í viku og einu sinni í viku auka blóðrauða og draga úr þörf á blóðgjöf eftir fyrsta mánuð meðferðar hjá krabbameinssjúklingum með blóðleysi. Í sumum rannsóknum var opinn fasi á eftir tvíblindra fasanum þar sem allir sjúklingar fengu epóetín alfa og áhrifunum var viðhaldið.

Fyrirliggjandi gögn gefa til kynna að sjúklingar með blóðfræðilegar meinsemdir og föst æxli svari meðferð með epóetín alfa með jafngildum hætti og að sjúklingar svari meðferð með epóetín alfa með jafngildum hætti hvort sem um er að ræða íferð æxlis í beinmerg eða ekki. Sambærilegt afl

krabbameinslyfjameðferðar kom fram hjá hópnum sem fékk epóetín alfa og hópnum sem fékk lyfleysu í rannsóknum á krabbameinslyfjameðferð, með svipuðu flatarmáli undir tímaferli daufkyrninga hjá sjúklingum sem fengu epóetín alfa og sjúklingum sem fengu lyfleysu og svipuðu hlutfalli sjúklinga í hópnum sem fengu epóetín alfa og hópnum sem fengu lyfleysu þar sem heildarfjöldi daufkyrninga fór niður fyrir 1.000 og 500 frumur/ μ l.

Í framsýnni, slembaðri, tvíblindri, samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá 375 blóðleysissjúklingum með ýmis æxli sem ekki voru kyrningaæxli og voru í krabbameinslyfjameðferð sem ekki byggðist á platínu var marktæk minnkun á aukakvillum tengdum blóðleysi (t.d. þreytu, þróttleysi og minnkaðri starfsvirkni). Mælingarnar voru framkvæmdar með eftirfarandi mælitækjum og skólum: Almenna skalanum: Virkt mat á blóðleysi í krabbameinsmeðferð (Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia - FACT-An), þróttleysis skalanum FACT-An og krabbameinshliðstæður línulegur skali (Cancer Linear Analogue Scale - CLAS). Í tveimur öðrum minni slembuðum, samanburðarrannsóknum með lyfleysu var ekki sýnt fram á marktæka aukningu á lífsgæðum samkvæmt EORTC-QLQ-C30 skalanum eða CLAS, tilgreint í sömu röð.

Lifun og framgangur æxlis voru metin í fimm stórum samanburðarrannsóknum á samtals 2833 sjúklingum, en fjórar af þeim voru tvíblindar samanburðarrannsóknir með lyfleysu og ein var opin rannsókn. Sjúklingarnir sem tóku þátt í rannsóknunum voru annaðhvort sjúklingar í krabbameinslyfjameðferð (tvær rannsóknir) eða sjúklingahópar sem ekki er mælt með að fái ESA lyf: blóðleysi hjá sjúklingum með krabbamein sem ekki eru í krabbameinslyfjameðferð og sjúklingar með krabbamein í höfði og hálsi í geislameðferð. Æskilegur blóðrauðastyrkur í tveimur rannsóknum var > 13 g/dl (8,1 mmól/l), en 12 til 14 g/dl (7,5 til 8,7 mmól/l) í hinum rannsóknunum þremur. Í opnu rannsókninni var enginn munur á heildarlifun hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með raðbrigða rauðkornavökum úr mönnum og samanburðarhópnum. Í samanburðarrannsóknunum fjórum með lyfleysu var áhættuhlutfallið hvað varðar heildarlifun á bilinu 1,25 og 2,47, samanburðarhópnum í hag. Þessar rannsóknir hafa sýnt fram á með tölfraðilega marktækum hætti að sjúklingar sem fá meðferð með raðbrigða rauðkornavaka úr mönnum við blóðleysi sem er tengt ýmsum algengum krabbameinum, sýna óútskýranlega aukna dánartíðni miðað við samanburðarhópa. Munurinn á nýgengi segamyndunar og tengdra fylgikvilla hjá þeim sem fengu raðbrigða rauðkornavaka úr mönnum og samanburðarhópnum nægir ekki til að útskýra niðurstöður varðandi heildarlifun í rannsóknunum.

Gagnagreining á sjúklingastigi hefur einnig verið gerð á yfir 13.900 krabbameinssjúklingum (í krabbameinslyfjameðferð, geislameðferð, geisla- og krabbameinslyfjameðferð eða engri meðferð) sem tóku þátt í 53 klínískum samanburðarrannsóknum með ýmsum epóetínum. Safngreining á gögnum um heildarlifun leiddi í ljós að áætlað áhættuhlutfall var 1,06 samanburðarhópnum í vil (95% öryggisbil: 1,00; 1,12; 53 rannsóknir og 13.933 sjúklingar) og hjá krabbameinssjúklingum sem fengu krabbameinslyfjameðferð reyndist áhættuhlutfall fyrir heildarlifun vera 1,04 (95% öryggisbil: 0,97; 1,11; 38 rannsóknir og 10.441 sjúklingar). Safngreiningar gefa einnig staðfast til kynna verulega aukningu á hlutfallslegri hættu á segareki hjá krabbameinssjúklingum sem fengu raðbrigða rauðkornavaka úr mönnum (sjá kafla 4.4).

Slembiröðuð, opin, fjölsetra rannsókn var gerð á 2.098 konum með blóðleysi og brjóstakrabbamein með meinvörpum í sinni fyrstu eða annari krabbameinslyfjameðferð. Þetta var rannsókn til að sýna að verkun sé ekki lakari (non-inferiority study), hönnuð til að útiloka 15% aukna hættu á framgangi æxlis eða dauða hjá þeim sem fengu epóetín alfa og staðlaða umönnun borið saman við eingöngu staðlaða umönnun. Þegar klínískri eftirfylgni var hætt var miðgildi lifunar án versunar skv. mati hvers rannsakanda á framgangi sjúkdómsins var 7,4 mánuðir í hvorum armi (HR 1,09; 95% CI: 0,99; 1,20), sem benti til þess að markmiði rannsóknarinnar hafi ekki verið náð. Marktækt færri sjúklingar fengu rauðkornablóðgjöf í arminum sem fékk epóetín alfa og staðlaða umönnun (5,8% á móti 11,4%); hins vegar kom fram að marktækt fleiri sjúklingar fengu segamyndun í æðum í arminum sem fékk epóetín alfa og staðlaða umönnun (2,8% á móti 1,4%). Við lokagreiningu hafði verið tilkynnt um 1.653 dauðsföll. Miðgildi heildarlifunar hjá hópnum sem fékk etiópín alfa og staðlaða umönnun var 17,8 mánuðir en 18,0 mánuðir hjá þeim sem fengu eingöngu staðlaða umönnun (HR 1,07; 95% CI: 0,97; 1,18). Miðgildi tíma til versunar (TTP) byggt á niðurstöðum rannsakanda var 7,5 mánuðir í hópnum sem fékk epóetín alfa og staðlaða umönnun og 7,5 mánuðir í hópnum sem fékk eingöngu staðlaða umönnun (HR 1,099, 95% CI: 0,998, 1,210). Miðgildi tíma til versunar byggt á niðurstöðum

óháðrar rannsóknarnefndar var 8,0 mánuðir í hópnum sem fékk epóetín alfa og staðlaða umönnun og 8,3 mánuðir í hópnum sem fékk eingöngu staðlaða umönnun (HR 1,033, 95% CI: 0,924, 1,156).

Sjúklingar sem taka þátt í eigin blóðgjöf

Áhrif epóetín alfa við að auðvelda eigin blóðgjöf hjá sjúklingum með lág blóðkornaskil ($\leq 39\%$ og ekkert undirliggjandi blóðleysi vegna járnskorts) sem þurfa að gangast undir stóra, valbundna bæklunaraðgerð voru metin í tvíblindri rannsókn með samanburði við lyfleysu sem framkvæmd var á 204 sjúklingum og einblindri rannsókn með samanburði við lyfleysu hjá 55 sjúklingum.

Í tvíblindu rannsókninni voru sjúklingar meðhöndlaðir með epóetín alfa 600 a.e./kg eða lyfleysu í bláæð einu sinni á dag á 3 til 4 daga fresti í 3 vikur (alls 6 skammtar). Sjúklingar sem fengu meðferð með epóetín alfa gátu að meðaltali gefið marktækt fleiri einingar af blóði (4,5 einingar) en sjúklingar sem fengu lyfleysu (3,0 einingar).

Í einblindu rannsókninni voru sjúklingar meðhöndlaðir með epóetín alfa 300 a.e./kg eða 600 a.e./kg eða lyfleysu í bláæð einu sinni á dag á 3 til 4 daga fresti í 3 vikur (alls 6 skammtar). Sjúklingar sem fengu meðferð með epóetín alfa gátu einnig gefið mun fleiri einingar af blóði (epóetín alfa 300 a.e./kg = 4,4 einingar; epóetín alfa 600 a.e./kg = 4,7 einingar) en sjúklingar sem fengu lyfleysu (2,9 einingar).

Meðferð með epóetín alfa dró úr hættu á útsetningu fyrir ósamgena blóði um 50% samanborið við sjúklinga sem fengu ekki epóetín alfa.

Stór, valbundin bæklunaraðgerð

Áhrif epóetín alfa (300 a.e./kg eða 100 a.e./kg) á útsetningu fyrir ósamgena blóði voru metin í tvíblindri, klínískri samanburðarrannsókn hjá fullorðnum sjúklingum sem voru ekki með járnskort og sem þurftu að gangast undir stóra, valbundna bæklunaraðgerð á mjöðm eða hné. Epóetín alfa var gefið undir húð í 10 daga fyrir aðgerð, daginn sem aðgerð fór fram og fjórum dögum eftir aðgerð. Sjúklingum var lagskipt eftir blóðrauða við grunnildi (≤ 10 g/dl, > 10 til ≤ 13 g/dl og > 13 g/dl).

Epóetín alfa 300 a.e./kg dró verulega úr hættu á ósamgena blóðgjöf hjá sjúklingum með blóðrauðagildi á bilinu > 10 til ≤ 13 g/dl fyrir meðferð. Sextán prósent sjúklinga sem fengu epóetín alfa 300 a.e./kg, 23% þeirra sem fengu epóetín alfa 100 a.e./kg og 45% þeirra sem fengu lyfleysu þurftu á blóðgjöf að halda.

Í opinni rannsókn með samanburðarhópi fullorðinna sjúklinga án járnskorts og með blóðrauða á bilinu ≥ 10 til ≤ 13 g/dl fyrir meðferð, sem þurftu að gangast undir stóra, valbundna bæklunaraðgerð á mjöðm eða hné, var epóetín alfa 300 a.e./kg gefið með inndælingu undir húð daglega í 10 daga fyrir aðgerð, daginn sem aðgerð fór fram og fjórum dögum eftir aðgerð borið saman við epóetín alfa 600 a.e./kg gefið með inndælingu undir húð einu sinni í viku í 3 vikur fyrir aðgerð og daginn sem aðgerð fór fram.

Á tímabilinu frá því fyrir meðferð og fram að aðgerð var miðgildi hækkunar blóðrauða hjá hópnum sem fékk 600 a.e./kg vikulega (1,44 g/dl) tvöfalt það sem fram kom hjá hópnum sem fékk 300 a.e./kg daglega (0,73 g/dl). Miðgildi blóðrauðagilda voru svipuð í meðferðarhópnum tveimur eftir aðgerð.

Rauðkornamyndandi svörum hjá báðum meðferðarhópum olli svipaðri tíðni blóðgjafa (16% hjá hópnum sem fékk 600 a.e./kg vikulega og 20% hjá hópnum sem fékk 300 a.e./kg daglega).

Meðferð hjá fullorðnum sjúklingum með mergrangvaxtarheilkenni með væga- eða miðlungsmikla-1-áhættu

Í slembiraðaðri, tvíblindri, fjölsetra samanburðarrannsókn með lyfleysu var verkun og öryggi epóetíns alfa metið hjá fullorðnum sjúklingum með blóðleysi og mergrangvaxtarheilkenni með væga- eða miðlungsmikla-1-áhættu.

Sjúklingum var lagskipt samkvæmt sermispéttni rauðkornavaka (sEPO) og fyrri blóðgjafastöðu við skimun. Helstu eiginleikar við grunnildi fyrir < 200 millieiningar/ml lagið eru sýndir í töflunni hér að neðan.

Eiginleikar við grunnildi hjá sjúklingum með sermispéttni rauðkornavaka (sEPO) < 200 millieiningar/ml við skimun

Heildar (N) ^b	Slembiröðun	
	Epóetín alfa 85 ^a	Lyfleysa 45
Skimun fyrir sEPO < 200 millieiningar/ml (N)	71	39
Blóðrauði (g/l)		
N	71	39
Meðaltal	92,1 (8,57)	92,1 (8,51)
Miðgildi	94,0	96,0
Spönn	(71, 109)	(69, 105)
95% CI fyrir meðaltal	(90,1; 94,1)	(89,3; 94,9)
Fyrri blóðgjafir		
N	71	39
Já	31 (43,7%)	17 (43,6%)
≤ 2 einingar af rauðum blóðkornum	16 (51,6%)	9 (52,9%)
> 2 og ≤ 4 einingar af rauðum blóðkornum	14 (45,2%)	8 (47,1%)
> 4 einingar af rauðum blóðkornum	1 (3,2%)	0
Nei	40 (56,3%)	22 (56,4%)

^a engar upplýsingar voru til staðar um sermispéttni rauðkornavaka hjá einum sjúklingi

^b í ≥ 200 millieiningar/ml laginu voru 13 einstaklingar í epóetín alfa hópnum og 6 sjúklingar í lyfleysuhópnum

Rauðfrumnasvörun var skilgreind samkvæmt viðmiðum alþjóðlegs vinnuhóps (International Working Group, IWG) frá árinu 2006 sem hækkun á blóðrauða um ≥ 1,5 g/dl frá grunnildi eða fækkun á gefnum einingum af rauðum blóðkornum með raunfjölda sem var a.m.k. 4 einingar á hverjum 8 vikum samanborið við 8 vikum fyrir grunnildi, og lengd svörunar sem var a.m.k. 8 vikur.

Rauðfrumnasvörun á fyrstu 24 vikum rannsóknarinnar kom fram hjá 27/85 sjúklingum (31,8%) í epóetín alfa hópnum samanborið við 2/45 sjúklingum (4,4%) í lyfleysuhópnum ($p < 0,001$). Allir sjúklingarnir sem sýndu svörun voru í laginu þar sem sermispéttni rauðkornavaka var < 200 millieiningar/ml meðan á skimun stóð. Í því lagi sýndu 20/40 sjúklingar (50%) sem ekki höfðu áður fengið blóðgjöf rauðfrumnasvörun á fyrstu 24 vikunum samanborið við 7/31 sjúklingum (22,6%) sem höfðu áður fengið blóðgjöf (tveir sjúklingar sem höfðu áður fengið blóðgjöf náðu aðalendapunktinum sem byggðist á fækkun á gefnum einingum af rauðum blóðkornum með raunfjölda sem var a.m.k. 4 einingar á hverjum 8 vikum samanborið við 8 vikum fyrir grunnildi).

Miðgildi tímans frá grunnildi fram að fyrstu blóðgjöf var tölfræðilega marktækt lengri hjá epóetín alfa hópnum samanborið við lyfleysu (49 samanborið við 37 dagar, $p = 0,046$). Eftir 4 vikna meðferð var tíminn fram að fyrstu blóðgjöf aukinn enn frekar í epóetín alfa hópnum (142 samanborið við 50 dagar, $p = 0,007$). Hlutfall einstaklinga í epóetín alfa hópnum sem fékk blóðgjöf lækkaði úr 51,8% á vikunum 8 fyrir grunnildi í 24,7% á milli vikna 16 og 24 samanborið við lyfleysuhópinn, þar sem tíðni blóðgjafa jókst úr 48,9% í 54,1% á sama tímabili.

Börn

Langvinn nýrnabilun

Epóetín alfa var metið í opinni, 52 vikna klínískri rannsókn án slembiröðunar og með opnu skammtabili hjá börnum með langvinna nýrnabilun sem voru í blóðskilun. Miðgildi aldurs sjúklinga sem tóku þátt í rannsókninni var 11,6 ár (á bilinu 0,5 til 20,1 ár).

Epóetín alfa var gefið sem 75 a.e./kg/viku í bláæð í 2 eða 3 aðskildum skömmtum eftir skilun, títrað um 75 a.e./kg/viku með 4 vikna millibili (í að hámarki 300 a.e./kg/viku), til að auka blóðrauða um 1 g/dl/mánuði. Æskilegt bil blóðrauðapéttni var 9,6 til 11,2 g/dl. Attatíu og eitt present sjúklinga náði þessari blóðrauðapéttni. Miðgildi tíma fram að þessu markmiði var 11 vikur og miðgildi skammts við það markmið var 150 a.e./kg/viku. Af þeim sjúklingum sem náðu markmiðinu náðu 90% því með skömmtun 3 svar í viku.

Eftir 52 vikur voru 57% sjúklinga enn þátttakendur í rannsókninni og fengu skammt sem nam að miðgildi 200 a.e./kg/viku.

Klínískar upplýsingar um lyfjagjöf undir húð hjá börnum eru takmarkaðar. Í 5 litlum, opnum rannsóknnum án samanburðar (fjöldi sjúklinga var frá 9 til 22, N = 72 alls) var epóetín alfa gefið undir húð hjá börnum með upphafsskammti 100 a.e./kg/viku til 150 a.e./kg/viku með möguleika á aukningu upp í 300 a.e./kg/viku. Flestir þátttakenda í þessum rannsóknnum voru sjúklingar sem voru ekki enn komnir í skilun (N = 44), 27 sjúklingar voru í kviðskilun og 2 voru í blóðskilun. Sjúklingarnir voru 4 mánaða til 17 ára gamlir. Á heildina litið eru þessar rannsóknir aðferðafræðilega takmarkaðar en meðferð var tengd jákvæðri leitni í átt að hærri blóðrauðagildum. Ekki var greint frá neinum óvæntum aukaverkunum (sjá kafla 4.2).

Blóðleysi af völdum krabbameinslyfjameðferðar

Epóetín alfa 600 a.e./kg (gefið í bláæð eða undir húð einu sinni í viku) hefur verið metið í slembiraðaðri, tvíblindri, 16 vikna rannsókn með samanburði við lyfleysu og í slembiraðaðri, opinni 20 vikna samanburðarrannsókn á börnum með blóðleysi sem fengu mergfrumubælandi krabbameinslyfjameðferð við ýmsum æxlum hjá börnum sem ekki voru kyrningaæxli.

Í 16 vikna rannsókninni (n = 222) komu ekki fram nein tölfræðilega marktæk áhrif hjá þeim sjúklingum sem fengu epóetín alfa í mati sjúklinga eða foreldra á spurningalista um lífsgæði barna (Paediatric Quality of Life Inventory) eða stöðluðu krabbameinsmati (Cancer Module) borið saman við lyfleysu (aðal virkniendapunktur). Enn fremur var enginn tölfræðilegur munur á hlutfalli sjúklinga sem þörfuðust blóðgjafar með þökkuðum rauðum blóðkornum milli epóetín alfa hópsins og lyfleysuhóps.

Í 20 vikna rannsókninni (n = 225) kom ekki fram marktækur munur á aðal virkniendapunkti, þ.e. hlutfalli sjúklinga sem þörfuðust rauðkornablóðgjafar eftir dag 28 (62% af epóetín alfa sjúklingum á móti 69% sjúklinga í staðlaðri meðferð).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Eftir inndælingu undir húð ná gildi epóetín alfa í sermi hámarki 12 til 18 klst. eftir skammtagjöf. Engin uppsöfnun átti sér stað í kjölfar gjafar 600 a.e./kg vikulega undir húð.

Heildaraðgengi eftir að epóetín alfa hefur verið gefið með inndælingu undir húð er um 20% hjá heilbrigðum einstaklingum.

Dreifing

Miðgildi dreifingarrúmmáls var 49,3 ml/kg í kjölfar 50 og 100 a.e./kg skammta í bláæð hjá heilbrigðum einstaklingum. Í kjölfar gjafar á epóetín alfa í bláæð hjá einstaklingum með langvinna nýrnabilun var dreifingarrúmmálið á bilinu 57-107 ml/kg eftir staka skammta (12 a.e./kg) til 42–

64 ml/kg eftir marga skammta (48–192 a.e./kg), í þessari röð. Því er dreifingarrúmmálið örlítið meira en blóðvökvarýmið.

Brotthvarf

Helmingunartími epóetín alfa eftir endurtekna skammta í bláæð er um það bil 4 klst. hjá heilbrigðum einstaklingum.

Helmingunartími eftir gjöf undir húð er áætlaður u.þ.b. 24 klst. hjá heilbrigðum einstaklingum.

Miðgildi CL/F hvað varðar meðferðaráætlanir með 150 a.e./kg 3 sinnum í viku og 40.000 a.e. einu sinni í viku hjá heilbrigðum einstaklingum voru 31,2 og 12,6 ml/klst./kg, í þessari röð. Miðgildi CL/F hvað varðar meðferðaráætlanir með 150 a.e./kg 3 sinnum í viku og 40.000 a.e. einu sinni í viku hjá einstaklingum með krabbamein og blóðleysi voru 45,8 og 11,3 ml/klst./kg, í þessari röð. Hjá flestum einstaklingum með blóðleysi og krabbamein sem fá lotubundna krabbameinslyfjameðferð reyndist CL/F lægra eftir skammta undir húð sem námu 40.000 a.e. einu sinni í viku og 150 a.e./kg 3 sinnum í viku, samanborið við gildi hjá heilbrigðum einstaklingum.

Línulegt/ólínulegt samband

Hjá heilbrigðum einstaklingum kom fram aukin þéttni epóetín alfa í sermi í hlutfalli við skammta eftir gjöf í bláæð sem nam 150 og 300 a.e./kg 3 sinnum í viku. Gjöf stakra skammta sem námu 300 til 2.400 a.e./kg af epóetín alfa undir húð olli línulegu sambandi á milli miðgildis C_{max} og skammts og á milli miðgildis AUC og skammts. Vart varð við öfugt hlutfall á milli úthreinsunar og skammts hjá heilbrigðum einstaklingum.

Í rannsóknum á lengingu skammtabils (40.000 a.e. einu sinni í viku og 80.000, 100.000 og 120.000 a.e. tvisvar í viku) varð vart við línulegt samband sem ekki var þó í hlutfalli við skammta á milli miðgildis C_{max} og skammts og á milli miðgildis AUC og skammts við stöðugt ástand.

Tengsl lyfjahvarfa og lyfhrifa

Epóetín alfa sýnir skammtatengd áhrif á blóðfræðilegar breytur sem eru óháð íkomuleið.

Börn

Tilkynnt hefur verið um helmingunartíma sem nemur u.þ.b. 6,2 til 8,7 klst. hjá börnum með langvinna nýrnabilun í kjölfar gjafar margra skammta epóetín alfa í bláæð. Lyfjahvörf epóetín alfa virðast vera svipuð hjá börnum og unglíngum og hjá fullorðnum.

Lyfjahvarfafræðilegar upplýsingar hjá nýburum eru takmarkaðar.

Rannsókn á 7 fyrirburum með mjög lága fæðingarþyngd og 10 heilbrigðum fullorðnum einstaklingum sem fengu rauðkornavaka í bláæð gaf til kynna að dreifingarrúmmál væri u.þ.b. 1,5 til 2 sinnum hærra hjá fyrirburunum en hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum og úthreinsun var u.þ.b. 3 sinnum hærra hjá fyrirburunum en hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum.

Skert nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum með langvinna nýrnabilun er helmingunartími epóetín alfa sem gefið er í bláæð örlítið lengri en hjá heilbrigðum einstaklingum, eða u.þ.b. 5 klst.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta hjá hundum og rottum, en ekki hjá öpum, tengdist meðferð með epóetín alfa einkennalausri bandvefsaukningu í beinmerg. Bandvefsaukning í beinmerg er þekktur fylgikvilli langvinnrar nýrnabilunar hjá mönnum og tengist hún hugsanlega afleiddu kalkvakaóhófi eða óþekktum þáttum. Nýgengi bandvefsaukningar í beinmerg jókst ekki í rannsókn hjá blóðskilunarsjúklingum sem voru meðhöndlaðir með epóetín alfa í þrjú ár, þegar þeir voru bornir saman við sams konar viðmiðunarhóp blóðskilunarsjúklinga sem ekki höfðu verið meðhöndlaðir með epóetíni alfa.

Epóetín alfa stuðlar ekki að stökkbreytingu gena í bakteríum (Ames próf), litningabreytingum í spendýrafrumum, í smákjarna í músum eða stökkbreytingu gena við HGPRT genset.

Langtíma krabbameinsrannsóknir hafa ekki verið gerðar. Upplýsingar í birtum heimildum sem stangast á, á grundvelli in vitro niðurstaðna um æxlissýni úr mönnum, gefa til kynna að rauðkornavaki gegni lykilhlutverki í að örva æxlisvöxt. Óvíst er hvaða máli þær skipta við klínískar aðstæður.

Í frumuræktun með beinmergsfrumum manna örvar epóetín alfa rauðfrumnamyndun á sértækan hátt og hefur ekki áhrif á hvítfrumnamyndun. Ekki var unnt að greina frumudrepandi virkni epóetín alfa á beinmergsfrumum.

Í dýrarannsóknnum hefur verið sýnt fram á að epóetín alfa lækkar fósturþyngd, seinkar beinmyndun og eykur fósturdauða þegar það er gefið í vikuskömmtum sem eru um 20-faldir ráðlagðir vikuskammtar handa mönnum. Þessar breytingar eru skýrðar sem afleiðing af minni þyngdaraukningu móður, en ekki er vitað hvaða þýðingu þetta hefur fyrir menn þegar meðferðarskammtur er gefinn.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Natríumtvíhýdrógenfosfattvíhýdrat
Tvínatríumfosfattvíhýdrat
Natríumklóríð
Glýcín
Pólýsorbit 80
Vatn fyrir stungulyf
Saltsýra (pH-stillir)
Natríumhýdroxíð (pH-stillir)

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

2 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið og flytjið í kæli (2°C til 8°C). Viðhalda skal þessu hitabili vandlega þar til lyfið er gefið sjúklingi.

Með tilliti til notkunar utan sjúkrahúsa má taka lyfið úr kælikáp, án þess að skipta því út, í 3 daga að hámarki og ekki við hærri hita en 25°C. Hafi lyfið ekki verið notað í lok þessa tímabils skal farga því.

Má ekki frjósa eða hrista.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

6.5 Gerð íláts og innihald

Áfylltar sprautur (gler af gerð I), með eða án nálaröryggisbúnaðar, með stimpilpúðatappa (teflonhúðað gúmmí) innsiglaðar í þynnupakkningu.

Binocrit 1.000 a.e./0,5 ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Hver áfyllt sprauta inniheldur 0,5 ml af lausn.

Pakkningar með 1 eða 6 sprautum.

Binocrit 2.000 a.e./1 ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Hver áfyllt sprauta inniheldur 1 ml af lausn.

Pakkningar með 1 eða 6 sprautum.

Binocrit 3.000 a.e./0,3 ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Hver áfyllt sprauta inniheldur 0,3 ml af lausn.

Pakkningar með 1 eða 6 sprautum.

Binocrit 4.000 a.e./0,4 ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Hver áfyllt sprauta inniheldur 0,4 ml af lausn.

Pakkningar með 1 eða 6 sprautum.

Binocrit 5.000 a.e./0,5 ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Hver áfyllt sprauta inniheldur 0,5 ml af lausn.

Pakkningar með 1 eða 6 sprautum.

Binocrit 6.000 a.e./0,6 ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Hver áfyllt sprauta inniheldur 0,6 ml af lausn.

Pakkningar með 1 eða 6 sprautum.

Binocrit 7.000 a.e./0,7 ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Hver áfyllt sprauta inniheldur 0,7 ml af lausn.

Pakkningar með 1 eða 6 sprautum.

Binocrit 8.000 a.e./0,8 ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Hver áfyllt sprauta inniheldur 0,8 ml af lausn.

Pakkningar með 1 eða 6 sprautum.

Binocrit 9.000 a.e./0,9 ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Hver áfyllt sprauta inniheldur 0,9 ml af lausn.

Pakkningar með 1 eða 6 sprautum.

Binocrit 10.000 a.e./1 ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Hver áfyllt sprauta inniheldur 1 ml af lausn.

Pakkningar með 1 eða 6 sprautum.

Binocrit 20.000 a.e./0,5 ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Hver áfyllt sprauta inniheldur 0,5 ml af lausn.

Pakkningar með 1, 4 eða 6 sprautum.

Binocrit 30.000 a.e./0,75 ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Hver áfyllt sprauta inniheldur 0,75 ml af lausn.

Pakkningar með 1, 4 eða 6 sprautum.

Binocrit 40.000 a.e./1 ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Hver áfyllt sprauta inniheldur 1 ml af lausn.

Pakkningar með 1, 4 eða 6 sprautum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Binocrit skal ekki nota heldur fleygja

- ef vökvinn er litaður eða ef agnir sjást fljóta í honum,
- ef innsiglið er rofið,
- ef vitað er eða hugsanlegt er að það hafi frosið fyrir slysi eða
- ef kælir hefur bilað.

Áfylltu sprauturnar eru tilbúnar til notkunar (sjá kafla 4.2). Ekki má hrista áfylltu sprautuna. Sprauturnar eru merktar hringjum sem hægt er að nota ef aðeins er óskað eftir að nota hluta sprautunnar. Hver hringur samsvarar rúmmálinu 0,1 ml. Lyfið er aðeins einnota. Aðeins skal taka einn skammt af Binocrit úr hverri sprautu og fleygja lausn sem ekki þarf að nota fyrir inndælingu.

Notkun áfylltu sprautunnar með nálaröryggisbúnaði

Nálaröryggisbúnaðurinn hylur nálina að lokinni inndælingu til að koma í veg fyrir meiðsl af völdum nálar. Þetta hefur engin áhrif á eðlilega notkun sprautunnar. Þrýstið rólega og jafnhétt á bulluna þar til allur skammturinn hefur verið gefinn og ekki er hægt að þrýsta bullunni lengra. Viðhaldið þrýstingi á bullunni meðan sprautan er fjarlægð úr sjúklingnum. Nálaröryggisbúnaðurinn mun hylja nálina þegar bullunni er sleppt.

Notkun áfylltu sprautunnar án nálaröryggisbúnaðar

Gefið skammtinn samkvæmt staðlaðri aðferðarlýsingu.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Austurríki

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Binocrit 1.000 a.e./0,5 ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

EU/1/07/410/001
EU/1/07/410/002
EU/1/07/410/027
EU/1/07/410/028

Binocrit 2.000 a.e./1 ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

EU/1/07/410/003
EU/1/07/410/004
EU/1/07/410/029
EU/1/07/410/030

Binocrit 3.000 a.e./0,3 ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

EU/1/07/410/005
EU/1/07/410/006
EU/1/07/410/031
EU/1/07/410/032

Binocrit 4.000 a.e./0,4 ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

EU/1/07/410/007
EU/1/07/410/008
EU/1/07/410/033
EU/1/07/410/034

Binocrit 5.000 a.e./0,5 ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

EU/1/07/410/009
EU/1/07/410/010
EU/1/07/410/035
EU/1/07/410/036

Binocrit 6.000 a.e./0,6 ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

EU/1/07/410/011
EU/1/07/410/012
EU/1/07/410/037
EU/1/07/410/038

Binocrit 7.000 a.e./0,7 ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

EU/1/07/410/017
EU/1/07/410/018
EU/1/07/410/039
EU/1/07/410/040

Binocrit 8.000 a.e./0,8 ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

EU/1/07/410/013
EU/1/07/410/014
EU/1/07/410/041
EU/1/07/410/042

Binocrit 9.000 a.e./0,9 ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

EU/1/07/410/019
EU/1/07/410/020
EU/1/07/410/043
EU/1/07/410/044

Binocrit 10.000 a.e./1 ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

EU/1/07/410/015
EU/1/07/410/016
EU/1/07/410/045
EU/1/07/410/046

Binocrit 20.000 a.e./0,5 ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

EU/1/07/410/021
EU/1/07/410/022
EU/1/07/410/047
EU/1/07/410/053
EU/1/07/410/048

Binocrit 30.000 a.e./0,75 ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

EU/1/07/410/023
EU/1/07/410/024
EU/1/07/410/049
EU/1/07/410/054
EU/1/07/410/050

Binocrit 40.000 a.e./0,5 ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

EU/1/07/410/025
EU/1/07/410/026
EU/1/07/410/051
EU/1/07/410/055
EU/1/07/410/052

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 28. ágúst 2007

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 18. júní 2012

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐANDI LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐANDI SEM ER ÁBYRGUR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðanda líffræðilegra virkra efna

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6336 Langkampfen
Austurríki

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Binocrit 1.000 a.e./0,5 ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Epóetín alfa

2. VIRK(T) EFNI

1 áfyllt sprauta með 0,5 ml inniheldur 1.000 alþjóðlegar einingar (a.e.) sem jafngilda 8,4 míkrógrömmum af epóetíni alfa.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: Natríum tvíhýdrógen fosfat tvíhýdrat, tvínatríum fosfat tvíhýdrat, natríum klóríð, glýcín, pólýsorbit 80, saltsýra (til pH-aðlögunar), natríum hýdroxíð (til pH-aðlögunar) og vatn fyrir stungulyf. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn í áfylltri sprautu.

1 áfyllt sprauta með 0,5 ml

6 áfylltar sprautur með 0,5 ml

1 áfyllt sprauta með 0,5 ml með nálaröryggisbúnaði

6 áfylltar sprautur með 0,5 ml með nálaröryggisbúnaði

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar undir húð og í bláæð.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Hristið ekki.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið og flytjið í kæli (2°C - 8°C).
Má ekki frjósa.

Geymið áfylltu sprautuna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Sandoz GmbH, Biochemiestr. 10, A-6250 Kundl, Austurríki

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/07/410/001
EU/1/07/410/002
EU/1/07/410/027
EU/1/07/410/028

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Binocrit 1.000 a.e/0,5 ml

17. EINKVÆMT AUÐKENNI - TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI - UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMÍÐI/SPRAUTA

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Binocrit 1.000 a.e./0,5 ml stungulyf

Epóetín alfa
i.v./s.c.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

6. ANNAÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Binocrit 2.000 a.e./1 ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Epóetín alfa

2. VIRK(T) EFNI

1 áfyllt sprauta með 1 ml inniheldur 2.000 alþjóðlegar einingar (a.e.) sem jafngilda 16,8 míkrógrömmum af epóetíni alfa.

3. HJÁLPAFENI

Hjálparefni: Natríum tvíhýdrógen fosfat tvíhýdrat, tvínatríum fosfat tvíhýdrat, natríum klóríð, glýcín, pólysorbat 80, saltsýra (til pH-aðlögunar), natríum hýdroxíð (til pH-aðlögunar) og vatn fyrir stungulyf. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn í áfylltri sprautu.

1 áfyllt sprauta með 1 ml

6 áfylltar sprautur með 1 ml

1 áfyllt sprauta með 1 ml með nálaröryggisbúnaði

6 áfylltar sprautur með 1 ml með nálaröryggisbúnaði

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar undir húð og í bláæð.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Hristið ekki.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið og flytjið í kæli (2°C - 8°C).
Má ekki frjósa.

Geymið áfylltu sprautuna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Sandoz GmbH, Biochemiestr. 10, A-6250 Kundl, Austurríki

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/07/410/003
EU/1/07/410/004
EU/1/07/410/029
EU/1/07/410/030

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Binocrit 2.000 a.e./1 ml

17. EINKVÆMT AUÐKENNI - TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI - UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMÍÐI/SPRAUTA

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Binocrit 2.000 a.e./1 ml stungulyf

Epóetín alfa
i.v./s.c.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

6. ANNAÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Binocrit 3.000 a.e./0,3 ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Epóetín alfa

2. VIRK(T) EFNI

1 áfyllt sprauta með 0,3 ml inniheldur 3.000 alþjóðlegar einingar (a.e.) sem jafngilda 25,2 míkrogrömmum af epóetíni alfa.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: Natríum tvíhýdrógen fosfat tvíhýdrat, tvínatríum fosfat tvíhýdrat, natríum klóríð, glýcín, pólýsorbit 80, saltsýra (til pH-aðlögunar), natríum hýdroxíð (til pH-aðlögunar) og vatn fyrir stungulyf. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn í áfylltri sprautu.

1 áfyllt sprauta með 0,3 ml

6 áfylltar sprautur með 0,3 ml

1 áfyllt sprauta með 0,3 ml með nálaröryggisbúnaði

6 áfylltar sprautur með 0,3 ml með nálaröryggisbúnaði

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar undir húð og í bláæð.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Hristið ekki.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið og flytjið í kæli (2°C - 8°C).
Má ekki frjósa.

Geymið áfylltu sprautuna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Sandoz GmbH, Biochemiestr. 10, A-6250 Kundl, Austurríki

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/07/410/005
EU/1/07/410/006
EU/1/07/410/031
EU/1/07/410/032

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Binocrit 3.000 a.e./0,3 ml

17. EINKVÆMT AUÐKENNI - TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI - UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMÍÐI/SPRAUTA

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Binocrit 3.000 a.e./0,3 ml stungulyf

Epóetín alfa
i.v./s.c.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

6. ANNAÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Binocrit 4.000 a.e./0,4 ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Epóetín alfa

2. VIRK(T) EFNI

1 áfyllt sprauta með 0,4 ml inniheldur 4.000 alþjóðlegar einingar (a.e.) sem jafngilda 33,6 míkrogrömmum af epóetíni alfa.

3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni: Natríum tvíhýdrógen fosfat tvíhýdrat, tvínatríum fosfat tvíhýdrat, natríum klóríð, glýcín, pólýsorbit 80, saltsýra (til pH-aðlögunar), natríum hýdroxíð (til pH-aðlögunar) og vatn fyrir stungulyf. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn í áfylltri sprautu.

1 áfyllt sprauta með 0,4 ml

6 áfylltar sprautur með 0,4 ml

1 áfyllt sprauta með 0,4 ml með nálaröryggisbúnaði

6 áfylltar sprautur með 0,4 ml með nálaröryggisbúnaði

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar undir húð og í bláæð.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Hristið ekki.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið og flytjið í kæli (2°C - 8°C).
Má ekki frjósa.

Geymið áfylltu sprautuna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Sandoz GmbH, Biochemiestr. 10, A-6250 Kundl, Austurríki

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/07/410/007
EU/1/07/410/008
EU/1/07/410/033
EU/1/07/410/034

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Binocrit 4.000 a.e./0,4 ml

17. EINKVÆMT AUÐKENNI - TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI - UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA ENINGA

MERKIMÍÐI/SPRAUTA

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Binocrit 4.000 a.e./0,4 ml stungulyf

Epóetín alfa
i.v./s.c.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI ENINGA

6. ANNAÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Binocrit 5.000 a.e./0,5 ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Epóetín alfa

2. VIRK(T) EFNI

1 áfyllt sprauta með 0,5 ml inniheldur 5.000 alþjóðlegar einingar (a.e.) sem jafngilda 42,0 míkrogrömmum af epóetíni alfa.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: Natríum tvíhýdrógen fosfat tvíhýdrat, tvínatríum fosfat tvíhýdrat, natríum klóríð, glýcín, pólýsorbit 80, saltsýra (til pH-aðlögunar), natríum hýdroxíð (til pH-aðlögunar) og vatn fyrir stungulyf. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn í áfylltri sprautu.

1 áfyllt sprauta með 0,5 ml

6 áfylltar sprautur með 0,5 ml

1 áfyllt sprauta með 0,5 ml með nálaröryggisbúnaði

6 áfylltar sprautur með 0,5 ml með nálaröryggisbúnaði

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar undir húð og í bláæð.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Hristið ekki.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið og flytjið í kæli (2°C - 8°C).
Má ekki frjósa.

Geymið áfylltu sprautuna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Sandoz GmbH, Biochemiestr. 10, A-6250 Kundl, Austurríki

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/07/410/009
EU/1/07/410/010
EU/1/07/410/035
EU/1/07/410/036

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Binocrit 5.000 a.e./0,5 ml

17. EINKVÆMT AUÐKENNI - TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI - UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMÍÐI/SPRAUTA

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Binocrit 5.000 a.e./0,5 ml stungulyf

Epóetín alfa
i.v./s.c.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

6. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Binocrit 6.000 a.e./0,6 ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Epóetín alfa

2. VIRK(T) EFNI

1 áfyllt sprauta með 0,6 ml inniheldur 6.000 alþjóðlegar einingar (a.e.) sem jafngilda 50,4 míkrogrömmum af epóetíni alfa.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: Natríum tvíhýdrógen fosfat tvíhýdrat, tvínatríum fosfat tvíhýdrat, natríum klóríð, glýcín, pólýsorbit 80, saltsýra (til pH-aðlögunar), natríum hýdroxíð (til pH-aðlögunar) og vatn fyrir stungulyf. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn í áfylltri sprautu.

1 áfyllt sprauta með 0,6 ml

6 áfylltar sprautur með 0,6 ml

1 áfyllt sprauta með 0,6 ml með nálaröryggisbúnaði

6 áfylltar sprautur með 0,6 ml með nálaröryggisbúnaði

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar undir húð og í bláæð.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Hristið ekki.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið og flytjið í kæli (2°C - 8°C).
Má ekki frjósa.

Geymið áfylltu sprautuna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Sandoz GmbH, Biochemiestr. 10, A-6250 Kundl, Austurríki

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/07/410/011
EU/1/07/410/012
EU/1/07/410/037
EU/1/07/410/038

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Binocrit 6.000 a.e./0,6 ml

17. EINKVÆMT AUÐKENNI - TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI - UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMÍÐI/SPRAUTA

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Binocrit 6.000 a.e./0,6 ml stungulyf

Epóetín alfa
i.v./s.c.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

6. ANNAÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Binocrit 7.000 a.e./0,7 ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Epóetín alfa

2. VIRK(T) EFNI

1 áfyllt sprauta með 0,7 ml inniheldur 7.000 alþjóðlegar einingar (a.e.) sem jafngilda 58,8 míkrogrömmum af epóetíni alfa.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: Natríum tvíhýdrógen fosfat tvíhýdrat, tvínatríum fosfat tvíhýdrat, natríum klóríð, glýcín, pólýsorbit 80, saltsýra (til pH-aðlögunar), natríum hýdroxíð (til pH-aðlögunar) og vatn fyrir stungulyf. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn í áfylltri sprautu.

1 áfyllt sprauta með 0,7 ml

6 áfylltar sprautur með 0,7 ml

1 áfyllt sprauta með 0,7 ml með nálaröryggisbúnaði

6 áfylltar sprautur með 0,7 ml með nálaröryggisbúnaði

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar undir húð og í bláæð.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Hristið ekki.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið og flytjið í kæli (2°C - 8°C).
Má ekki frjósa.

Geymið áfylltu sprautuna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Sandoz GmbH, Biochemiestr. 10, A-6250 Kundl, Austurríki

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/07/410/017
EU/1/07/410/018
EU/1/07/410/039
EU/1/07/410/040

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Binocrit 7.000 a.e./0,7 ml

17. EINKVÆMT AUÐKENNI - TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI - UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMÍÐI/SPRAUTA

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Binocrit 7.000 a.e./0,7 ml stungulyf

Epóetín alfa
i.v./s.c.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

6. ANNAÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Binocrit 8.000 a.e./0,8 ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Epóetín alfa

2. VIRK(T) EFNI

1 áfyllt sprauta með 0,8 ml inniheldur 8.000 alþjóðlegar einingar (a.e.) sem jafngilda 67,2 míkrogrömmum af epóetíni alfa.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: Natríum tvíhýdrógen fosfat tvíhýdrat, tvínatríum fosfat tvíhýdrat, natríum klóríð, glýcín, pólýsorbit 80, saltsýra (til pH-aðlögunar), natríum hýdroxíð (til pH-aðlögunar) og vatn fyrir stungulyf. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn í áfylltri sprautu.

1 áfyllt sprauta með 0,8 ml

6 áfylltar sprautur með 0,8 ml

1 áfyllt sprauta með 0,8 ml með nálaröryggisbúnaði

6 áfylltar sprautur með 0,8 ml með nálaröryggisbúnaði

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar undir húð og í bláæð.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Hristið ekki.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið og flytjið í kæli (2°C - 8°C).
Má ekki frjósa.

Geymið áfylltu sprautuna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Sandoz GmbH, Biochemiestr. 10, A-6250 Kundl, Austurríki

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/07/410/013
EU/1/07/410/014
EU/1/07/410/041
EU/1/07/410/042

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Binocrit 8.000 a.e./0,8 ml

17. EINKVÆMT AUÐKENNI - TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI - UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMÍÐI/SPRAUTA

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Binocrit 8.000 a.e./0,8 ml stungulyf

Epóetín alfa
i.v./s.c.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

6. ANNAÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Binocrit 9.000 a.e./0,9 ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Epóetín alfa

2. VIRK(T) EFNI

1 áfyllt sprauta með 0,9 ml inniheldur 9.000 alþjóðlegar einingar (a.e.) sem jafngilda 75,6 míkrogrömmum af epóetíni alfa.

3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni: Natríum tvíhýdrógen fosfat tvíhýdrat, tvínatríum fosfat tvíhýdrat, natríum klóríð, glýcín, pólýsorbit 80, saltsýra (til pH-aðlögunar), natríum hýdroxíð (til pH-aðlögunar) og vatn fyrir stungulyf. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn í áfylltri sprautu.

1 áfyllt sprauta með 0,9 ml

6 áfylltar sprautur með 0,9 ml

1 áfyllt sprauta með 0,9 ml með nálaröryggisbúnaði

6 áfylltar sprautur með 0,9 ml með nálaröryggisbúnaði

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar undir húð og í bláæð.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Hristið ekki.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið og flytjið í kæli (2°C - 8°C).
Má ekki frjósa.

Geymið áfylltu sprautuna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Sandoz GmbH, Biochemiestr. 10, A-6250 Kundl, Austurríki

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/07/410/019
EU/1/07/410/020
EU/1/07/410/043
EU/1/07/410/044

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Binocrit 9.000 a.e./0,9 ml

17. EINKVÆMT AUÐKENNI - TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI - UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMÍÐI/SPRAUTA

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Binocrit 9.000 a.e./0,9 ml stungulyf

Epóetín alfa
i.v./s.c.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

6. ANNAÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Binocrit 10.000 a.e./1 ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Epóetín alfa

2. VIRK(T) EFNI

1 áfyllt sprauta með 1 ml inniheldur 10.000 alþjóðlegar einingar (a.e.) sem jafngilda 84,0 míkrogrömmum af epóetíni alfa.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: Natríum tvíhýdrógen fosfat tvíhýdrat, tvínatríum fosfat tvíhýdrat, natríum klóríð, glýcín, pólysorbat 80, saltsýra (til pH-aðlögunar), natríum hýdroxíð (til pH-aðlögunar) og vatn fyrir stungulyf. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn í áfylltri sprautu.

1 áfyllt sprauta með 1 ml

6 áfylltar sprautur með 1 ml

1 áfyllt sprauta með 1 ml með nálaröryggisbúnaði

6 áfylltar sprautur með 1 ml með nálaröryggisbúnaði

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar undir húð og í bláæð.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Hristið ekki.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið og flytjið í kæli (2°C - 8°C).
Má ekki frjósa.

Geymið áfylltu sprautuna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Sandoz GmbH, Biochemiestr. 10, A-6250 Kundl, Austurríki

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/07/410/015
EU/1/07/410/016
EU/1/07/410/045
EU/1/07/410/046

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Binocrit 10.000 a.e./1 ml

17. EINKVÆMT AUÐKENNI - TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI - UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMÍÐI/SPRAUTA

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Binocrit 10.000 a.e./1 ml stungulyf

Epóetín alfa
i.v./s.c.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

6. ANNAÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Binocrit 20.000 a.e./0,5 ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Epóetín alfa

2. VIRK(T) EFNI

1 áfyllt sprauta með 0,5 ml inniheldur 20.000 alþjóðlegar einingar (a.e.) sem jafngilda 168,0 míkrogrömmum af epóetíni alfa.

3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni: Natríum tvíhýdrógen fosfat tvíhýdrat, tvínatríum fosfat tvíhýdrat, natríum klóríð, glýcín, pólsorbat 80, saltsýra (til pH-aðlögunar), natríum hýdroxíð (til pH-aðlögunar) og vatn fyrir stungulyf. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn í áfylltri sprautu.

1 áfyllt sprauta með 0,5 ml

6 áfylltar sprautur með 0,5 ml

1 áfyllt sprauta með 0,5 ml með nálaröryggisbúnaði

4 áfylltar sprautur með 0,5 ml með nálaröryggisbúnaði

6 áfylltar sprautur með 0,5 ml með nálaröryggisbúnaði

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar undir húð og í bláæð.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Hristið ekki.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið og flytjið í kæli (2°C - 8°C).
Má ekki frjósa.

Geymið áfylltu sprautuna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Sandoz GmbH, Biochemiestr. 10, A-6250 Kundl, Austurríki

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/07/410/021
EU/1/07/410/022
EU/1/07/410/047
EU/1/07/410/053
EU/1/07/410/048

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Binocrit 20.000 a.e./0,5 ml

17. EINKVÆMT AUÐKENNI - TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI - UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMÍÐI/SPRAUTA

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Binocrit 20.000 a.e./0,5 ml stungulyf

Epóetín alfa
i.v./s.c.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

6. ANNAÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Binocrit 30.000 a.e./0,75 ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Epóetín alfa

2. VIRK(T) EFNI

1 áfyllt sprauta með 0,75 ml inniheldur 30.000 alþjóðlegar einingar (a.e.) sem jafngilda 252,0 míkrogrömmum af epóetíni alfa.

3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni: Natríum tvíhýdrógen fosfat tvíhýdrat, tvínatríum fosfat tvíhýdrat, natríum klóríð, glýcín, pólsorbat 80, saltsýra (til pH-aðlögunar), natríum hýdroxíð (til pH-aðlögunar) og vatn fyrir stungulyf. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn í áfylltri sprautu.

1 áfyllt sprauta með 0,75 ml

6 áfylltar sprautur með 0,75 ml

1 áfyllt sprauta með 0,75 ml með nálaröryggisbúnaði

4 áfylltar sprautur með 0,75 ml með nálaröryggisbúnaði

6 áfylltar sprautur með 0,75 ml með nálaröryggisbúnaði

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar undir húð og í bláæð.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Hristið ekki.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið og flytjið í kæli (2°C - 8°C).
Má ekki frjósa.

Geymið áfylltu sprautuna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Sandoz GmbH, Biochemiestr. 10, A-6250 Kundl, Austurríki

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/07/410/023
EU/1/07/410/024
EU/1/07/410/049
EU/1/07/410/054
EU/1/07/410/050

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Binocrit 30.000 a.e./0,75 ml

17. EINKVÆMT AUÐKENNI - TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI - UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMÍÐI/SPRAUTA

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Binocrit 30.000 a.e./0,75 ml stungulyf

Epóetín alfa
i.v./s.c.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

6. ANNAÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Binocrit 40.000 a.e./1 ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Epóetín alfa

2. VIRK(T) EFNI

1 áfyllt sprauta með 1 ml inniheldur 40.000 alþjóðlegar einingar (a.e.) sem jafngilda 336,0 míkrogrömmum af epóetíni alfa.

3. HJÁLPAFENI

Hjálparefni: Natríum tvíhýdrógen fosfat tvíhýdrat, tvínatríum fosfat tvíhýdrat, natríum klóríð, glýcín, pólysorbat 80, saltsýra (til pH-aðlögunar), natríum hýdroxíð (til pH-aðlögunar) og vatn fyrir stungulyf. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn í áfylltri sprautu.

1 áfyllt sprauta með 1 ml

6 áfylltar sprautur með 1 ml

1 áfyllt sprauta með 1 ml með nálaröryggisbúnaði

4 áfylltar sprautur með 1 ml með nálaröryggisbúnaði

6 áfylltar sprautur með 1 ml með nálaröryggisbúnaði

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar undir húð og í bláæð.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Hristið ekki.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið og flytjið í kæli (2°C - 8°C).
Má ekki frjósa.

Geymið áfylltu sprautuna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Sandoz GmbH, Biochemiestr. 10, A-6250 Kundl, Austurríki

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/07/410/025
EU/1/07/410/026
EU/1/07/410/051
EU/1/07/410/055
EU/1/07/410/052

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Binocrit 40.000 a.e./1 ml

17. EINKVÆMT AUÐKENNI - TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI - UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMÍÐI/SPRAUTA

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Binocrit 40.000 a.e./1 ml stungulyf

Epóetín alfa
i.v./s.c.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

6. ANNAÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Binocrit 1.000 a.e./0,5 ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Binocrit 2.000 a.e./1 ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Binocrit 3.000 a.e./0,3 ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Binocrit 4.000 a.e./0,4 ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Binocrit 5.000 a.e./0,5 ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Binocrit 6.000 a.e./0,6 ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Binocrit 7.000 a.e./0,7 ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Binocrit 8.000 a.e./0,8 ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Binocrit 9.000 a.e./0,9 ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Binocrit 10.000 a.e./1 ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Binocrit 20.000 a.e./0,5 ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Binocrit 30.000 a.e./0,75 ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Binocrit 40.000 a.e./1 ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Epóetín alfa

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Binocrit og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Binocrit
3. Hvernig nota á Binocrit
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Binocrit
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Binocrit og við hverju það er notað

Binocrit inniheldur virka efnið epóetín alfa, prótín sem örvar beinmerg til þess að mynda rauð blóðkorn sem bera með sér blóðrauða (efni sem flytur súrefni). Epóetín alfa er eftirlíking af prótíni úr mönnum sem nefnist rauðkornavaki og virkar á sama hátt.

Binocrit er notað til meðferðar við blóðleysi með einkennum af völdum nýrnasjúkdóms:

- hjá börnum í blóðskilun
- hjá fullorðnum í blóðskilun eða kviðskilun
- við alvarlegu blóðleysi hjá fullorðnum sjúklingum sem ekki eru komnir í skilunarmeðferð.

Ef þú ert með nýrnasjúkdóm er mögulegt að þig skorti rauð blóðkorn ef nýrun framleiða ekki nóg af rauðkornavökum (nauðsynlegir til framleiðslu rauðra blóðkorna). Binocrit er ávísað til þess að örva beinmerg til þess að framleiða meira magn af rauðum blóðkornum.

Binocrit er ætlað til meðferðar við blóðleysi hjá fullorðnum í krabbameinslyfjameðferð við þéttum æxlum, illkynja eitilæxlum eða mergæxlageri (krabbameini í beinmerg), sem geta haft þörf fyrir blóðgjöf. Binocrit getur dregið úr þörfinni á blóðgjöf hjá þessum sjúklingum.

Binocrit er gefið fullorðnum með miðlungs alvarlegt blóðleysi sem safna eigin blóði fyrir aðgerð svo hægt sé að gefa þeim það meðan á aðgerð stendur eða eftir að henni lýkur. Þar sem Binocrit örvar framleiðslu rauðra blóðkorna geta læknað tekið meira magn af blóði hjá þessum einstaklingum.

Binocrit er notað handa fullorðnum einstaklingum með miðlungs alvarlegt blóðleysi sem þurfa að gangast undir stóra bæklunarskurðaðgerð (t.d. ef skipta á um mjöðm eða hné) til þess að minnka hugsanlega þörf fyrir blóðgjöf.

Binocrit er notað til meðferðar við blóðleysi hjá fullorðnum með beinmergsjúkdóm sem veldur verulegri röskun á myndun blóðkorna (mergrangvaxtarheilkenni). Binocrit getur dregið úr þörf fyrir blóðgjöf.

2. Áður en byrjað er að nota Binocrit

Ekki má nota Binocrit:

- **ef um er að ræða ofnæmi** fyrir epóetíni alfa eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- **ef þú hefur greinst með rauðkornskímfrumnafæð** (beinmergurinn getur ekki framleitt nóg af rauðum blóðkornum) í kjölfar fyrri meðferðar með lyfi sem örvar framleiðslu rauðra blóðkorna (t.d. Binocrit). Sjá kafla 4.
- **ef þú ert með háan blóðþrýsting** sem ekki næst nægilega góð stjórn á með lyfjum.
- til þess að örva framleiðslu rauðra blóðkorna (svo lækinn geti tekið meira magn af blóði hjá þér) **ef þú getur ekki fengið blóðgjöf með eigin blóði** meðan á skurðaðgerð stendur eða eftir að henni lýkur.
- **ef þú þarft að gangast undir stóra, valbundna bæklunaraðgerð** (t.d. skurðaðgerð á mjöðm eða hné) og þú:
 - ert með alvarlegan hjartasjúkdóm
 - ert með alvarlega kvilla í bláæðum og slagæðum
 - hefur fengið hjartaáfall eða heilaslag
 - getur ekki tekið blóðþynningarlyf

Ekki er víst að Binocrit henti þér. Ræddu það við lækinn. Meðan á töku Binocrit stendur þurfa sumir einstaklingar á lyfjum að halda sem draga úr hættu á blóðtöppum. **Ef þú getur ekki tekið lyf sem koma í veg fyrir myndun blóðtappa máttu ekki taka Binocrit.**

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Binocrit er notað.

Binocrit og önnur lyf sem örva framleiðslu rauðra blóðfrumna kunna að auka hættuna á að fá blóðtappa hjá öllum sjúklingum. Þessi hættu getur reynst meiri ef aðrir áhættuþættir fyrir myndun blóðtappa eru til staðar (til dæmis ef þú hefur áður fengið blóðtappa eða ert í yfirþyngd, með sykursýki, með hjartasjúkdóm eða rúmleggjandi í lengri tíma vegna skurðaðgerðar eða sjúkdóms). Láttu lækinn vita um allt slíkt. Læknirinn hjálpar þér við að ákveða hvort Binocrit hentar þér.

Mikilvægt er að láta lækinn vita ef eitthvað af eftirfarandi á við um þig. Hugsanlegt er að þú getir samt notað Binocrit en þú skalt ræða það við lækinn fyrst.

Ef þú veist að þú ert með eða hefur fengið:

- háan blóðþrýsting,
- flogaköst eða krampa,
- lifrarsjúkdóm,
- blóðleysi af öðrum orsökum,
- porfýríu (sjaldgæfan blóðsjúkdóm).

Ef þú ert krabbameinssjúklingur skaltu hafa í huga að fræðilegur möguleiki er á því að lyf sem örva framleiðslu rauðra blóðkorna (eins og Binocrit) virki sem vaxtarþáttur og hafi þar með áhrif á framgang krabbameinsins.

Það fer eftir hverju einstöku tilfalli hvort ákjósanlegra er að veita blóðgjöf. Ræddu það við lækinn.

Ef þú ert sjúklingur með lifrabólgu C og færð interferón og ríbavírín ættirðu að ræða það við lækinn vegna þess að samhliða notkun epóetíns alfa ásamt interferóni og ríbavíríni hefur leitt til minni verkunar og í mjög fáum tilvikum til ástands sem nefnt er rauðkornskímfrumnafæð (PRCA), sem er alvarleg tegund blóðleysis. Binocrit eru ekki viðurkennt til meðferðar við blóðleysi tengdu lifrabólgu C.

Ef þú ert sjúklingur með langvinna nýrnabilun og einkum ef þú sýnir ekki fulla svörun eftir Binocrit, mun læknirinn athuga skammtinn af Binocrit þar sem það að auka endurtekið skammtinn af Binocrit ef þú svarar ekki meðferð kann að auka hættu á vandamálum í hjarta og æðum og gæti aukið hættu á hjartadrepi, slagi og dauða.

Ef þú ert krabbameinssjúklingur skaltu hafa í huga að notkun Binocrit gæti tengst styttri lifun og aukinni dánartíðni hjá sjúklingum með krabbamein í höfði og hálsi sem og brjóstakrabbamein með meinvörpum í krabbameinslyfjameðferð.

Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun annarra lyfja sem örva framleiðslu rauðra blóðkorna: Binocrit tilheyrir hópi lyfja sem örva framleiðslu rauðra blóðkorna, rétt eins og mannaprótínið rauðkornavaki. Heilbrigðisstarfsmaður mun alltaf skrá nákvæmlega það lyf sem þú notar. Ef þér er gefið annað lyf af þessum flokki en Binocrit meðan á meðferðinni stendur skaltu ráðfæra þig við lækinn eða lyfjafræðing áður en þú notar það.

Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun Binocrit:

Í tengslum við epóetín meðferð hefur verið tilkynnt um alvarleg húðviðbrögð, þ.m.t. Stevens-Johnson heilkenni og eitrunardreplos í húðþekju.

Fyrstu einkennum Stevens-Johnson heilkennis og eitrunardreploss í húðþekju geta sést á bolnum sem rauðleitir afmarkaðir eða hringlaga blettir oft með blóðrumyndun í miðjunni. Einnig getur orðið vart við sár í munni, hálsi, nefi, á kynfærum og í augum (rauð og þrútin augu). Fyrirboði þessara alvarlegu húðútbrotu er oft hiti og/eða flensulík einkenni. Útbrotin geta þróast yfir í útbreidda húðflögnun og lífshættulega fylgikvilla.

Ef þú færð alvarleg útbrot eða eitthvert annað af þessum einkennum á húð skaltu hætta að nota Binocrit og hafa strax samband við lækinn eða leita eftir lækniaðstoð.

Notkun annarra lyfja samhliða Binocrit

Látið lækninn vita um önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að vera notuð.

Ef þú ert að taka lyf sem kallast cýklósporín (t.d. notað í kjölfar nýrnaígræðslu) er hugsanlegt að læknirinn láti gera blóðrannsóknir til þess að athuga magn cýklósporíns meðan þú tekur Binocrit.

Járnuppbótarmeðferðir og önnur lyf sem örva blóðmyndun kunna að auka verkun Binocrit. Læknirinn mun ákveða hvort þú eigir að taka slíkt.

Ef þú ferð á sjúkrahús, heilsuverndarstöð eða til heimilislæknis skaltu láta vita að þú fái meðferð með Binocrit. Það getur haft áhrif á aðrar meðferðir eða niðurstöður prófa.

Meðganga og brjóstgjöf

Mikilvægt er að láta lækninn vita ef eitthvað af eftirfarandi á við um þig. Hugsanlegt er að þú getir samt notað Binocrit en ræddu það fyrst við lækninn:

- **við meðgöngu** eða grun um þungun.
- **við brjóstgjöf.**

Binocrit inniheldur natríum

Binocrit inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, það er að segja er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Binocrit

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækninum.

Læknirinn hefur gert blóðrannsóknir og ákveðið að þú þurfir á Binocrit að halda.

Gefa má Binocrit með inndælingu:

- **annaðhvort** í bláæð eða um slöngu sem liggur í bláæð
- **eða** undir húð.

Læknirinn mun ákveða hvernig Binocrit verður sprautað. Venjulega mun læknir, hjúkrunarfræðingur eða annars heilbrigðisstarfsmaður gefa inndælinguna. Sumir einstaklingar læra hugsanlega að sprauta sig sjálfir undir húð, en það fer eftir ástæðunni fyrir meðferð með Binocrit: sjá „*Leiðbeiningar um hvernig á að sprauta sig sjálfur með Binocrit*“ í lok fylgiseðils.

Ekki má nota Binocrit:

- eftir fyrningardagsetningu á áletrun og ytri öskju
- ef þú veist eða telur að það kunni að hafa frosið í ógát eða
- ef bilun hefur orðið í kæli.

Skammturinn sem fenginn er af Binocrit byggist á líkamsþyngd í kílógrömmum. Ástæðan fyrir blóðleysinu er einnig þáttur í ákvörðun læknisins hvað varðar réttan skammt.

Læknirinn mun hafa reglulegt eftirlit með blóðþrýstingnum meðan þú notar Binocrit.

Einstaklingar með nýrnasjúkdóm

- Læknirinn mun viðhalda blóðrauðamagninu á bilinu 10 til 12 g/dl þar sem hátt blóðrauðamagn getur aukið hættu á blóðtöppum og dauða. Hjá börnum skal viðhalda blóðrauðamagninu á bilinu 9,5 til 11 g/dl.
- **Venjulegur upphafsskammtur** af Binocrit fyrir fullorðna og börn er 50 alþjóðlegar einingar (a.e.) á hvert kíló (/kg) af líkamsþyngd þrisvar í viku. Hjá sjúklingum í kviðskilun má gefa Binocrit tvisvar í viku.
- Hjá fullorðnum og börnum er Binocrit ýmist gefið með inndælingu í bláæð eða með slöngu sem liggur í bláæð. Þegar þessi aðgangur (í gegnum bláæð eða slöngu) er ekki til staðar, ákveður læknirinn hugsanlega að sprauta Binocrit undir húð. Þetta á við um sjúklinga í skilun og sjúklinga sem ekki eru komnir í skilun.
- Læknirinn athugar blóðið í þér reglulega til að fylgjast með svörun við meðferð og aðlagar hugsanlega skammtinn, venjulega ekki oft en á fjögurra vikna fresti. Forðast skal hækkun blóðrauðagilda um meira en 2 g/dl á fjögurra vikna tímabili.
- Þegar búið er að leiðrétta blóðleysi mun læknirinn halda áfram að fylgjast með blóðinu með reglulegu millibili. Hugsanlegt er að skammturinn af Binocrit og tíðni lyfjagjafar verði aðlöguð frekar til þess að viðhalda svörun gagnvart meðferð. Læknirinn mun nota minnsta árangursríka skammtinn til að meðhöndla einkenni blóðleysis.
- Ef þú sýnir ekki fulla svörun eftir Binocrit, mun læknirinn athuga skammtinn og láta þig vita hvort breyta þurfi skömmtum af Binocrit.
- Ef lengra bil er á milli skammta af Binocrit (lengra en einu sinni í viku) getur verið að viðunandi blóðrauðagildi haldist ekki og að þú þurfir að fá stærri skammt af Binocrit eða lyfjagjöf með styttra millibili.
- Hugsanlegt er að þú fái járnuppbótarmeðferð áður en meðferð með Binocrit hefst og meðan á henni stendur til þess að auka árangur af meðferðinni.
- Ef þú ert í skilun þegar meðferð er hafin með Binocrit er mögulegt að aðlaga þurfi skilunaráætlunina. Læknirinn mun taka ákvörðun um þetta.

Fullorðnir í krabbameinslyfjameðferð

- Læknirinn kann að hefja meðferð með Binocrit ef blóðrauði er 10 g/dl eða lægri.
- Læknirinn mun viðhalda blóðrauðagildum á bilinu 10 til 12 g/dl þar sem há blóðrauðagildi geta aukið hættu á blóðtöppum og dauða.
- Upphafsskammtur er **ýmist** 150 a.e. á hvert kíló af líkamsþyngd þrisvar í viku **eða** 450 a.e./á kílógramm líkamsþyngdar einu sinni í viku.
- Binocrit er gefið með inndælingu undir húð.
- Læknirinn mun panta blóðrannsóknir og breytir hugsanlega skammtinum eftir því hvernig blóðleysið bregst við Binocrit meðferðinni.
- Hugsanlegt er að þú fái járnuppbótarmeðferð áður en meðferð með Binocrit hefst og meðan á henni stendur til þess að auka árangur af meðferðinni.
- Læknirinn heldur venjulega meðferð með Binocrit áfram í einn mánuð eftir að krabbameinslyfjameðferð er lokið.

Fullorðnir sem gefa eigið blóð

- **Venjulegur skammtur** er 600 a.e. á kíló líkamsþunga tvisvar í viku.
- Binocrit er gefið með inndælingu í bláæð strax eftir að þú hefur gefið blóð í 3 vikur fyrir skurðaðgerð.
- Hugsanlegt er að þú fái járnuppbótarmeðferð áður en meðferð með Binocrit hefst og meðan á henni stendur til að auka árangur af meðferðinni.

Fullorðnir sem þurfa að gangast undir veigamikla bæklunaraðgerð

- **Ráðlagður skammtur** er 600 a.e. á hvert kílógramm af líkamsþyngd, einu sinni í viku.
- Binocrit er gefið með inndælingu undir húð vikulega í þrjár vikur fyrir skurðaðgerð og á deginum sem skurðaðgerð er framkvæmd.
- Ef þörf er á að flýta aðgerð af læknisfræðilegum ástæðum færðu daglegan skammt sem nemur 300 a.e./kg í allt að tíu daga fyrir skurðaðgerð, á deginum sem skurðaðgerð fer fram og í fjóra daga eftir það.
- Ef blóðprufur sýna of háan blóðrauða fyrir aðgerð verður að hætta meðferðinni.
- Hugsanlegt er að þú fái járnuppbótarmeðferð áður en meðferð með Binocrit hefst og meðan á henni stendur til að auka árangur af meðferðinni.

Fullorðnir með mergrangvaxtarheilkenni

- Læknirinn kann að hefja meðferð með Binocrit ef blóðrauði er 10 g/dl eða lægri. Markmið meðferðarinnar er að viðhalda blóðrauðagildum á bilinu 10 til 12 g/dl þar sem hærra blóðrauðagildi geta aukið hættu á blóðtöppum og dauða.
- Binocrit er gefið með inndælingu undir húð.
- Upphafsskammtur er 450 a.e. á hvert kílógramm af líkamsþyngd, einu sinni í viku.
- Læknirinn mun panta blóðrannsóknir og breytir hugsanlega skammtinum eftir því hvernig blóðleysið bregst við Binocrit meðferðinni.

Leiðbeiningar um hvernig þú getur sprautað þig með Binocrit

Þegar meðferð er hafin er Binocrit venjulega gefið með inndælingu af lækni eða hjúkrunarfræðingi. Síðar er hugsanlegt að læknirinn stingi upp á því að þú eða umönnunaraðili læri að sprauta Binocrit sjálf/ur undir húð.

- **Ekki reyna að sprauta þig sjálf/ur nema þú hafir hlotið til þess þjálfun hjá læknum eða hjúkrunarfræðingi.**
- **Notaðu alltaf Binocrit nákvæmlega samkvæmt leiðbeiningum læknisins eða hjúkrunarfræðings.**
- **Gakktu úr skugga um að þú sprautir aðeins því magni vökva sem læknirinn eða hjúkrunarfræðingur hafa sagt til um.**
- **Notaðu aðeins Binocrit ef það hefur verið geymt á réttan hátt – sjá kafla 5, *Hvernig geyma á Binocrit*.**
- **Fyrir notkun skal láta Binocrit sprautuna standa þar til hún nær stofuhita. Þetta tekur venjulega 15 til 30 mínútur. Notaðu sprautuna innan 3 daga eftir að hún er tekin úr kæli.**

Notið aðeins einn skammt af Binocrit úr hverri sprautu.

Ef Binocrit er sprautað undir húð, er magnið sem er sprautað er venjulega ekki meira en einn millilítri (1 ml) í stakri inndælingu.

Binocrit er gefið eitt sér og því er ekki blandað við aðra vökva til inndælingar.

Hristið ekki sprautur með Binocrit. Verulegur langvarandi hristingur getur skemmt lyfið. Ef lyfið hefur verið hrist verulega á ekki að nota það.

Leiðbeiningar um hvernig á að sprauta sig sjálfur með Binocrit er að finna aftast í þessum fylgiseðli.

Ef notaður er stærri skammtur af Binocrit en mælt er fyrir um

Láttu lækninn eða hjúkrunarfræðing samstundis vita ef þú telur að þú hafir sprautað of stórum skammti af Binocrit. Ólíklegt er að aukaverkanir komi fram vegna ofskömmtunar af Binocrit.

Ef gleymist að nota Binocrit

Frankvæmdu næstu inndælingu um leið og þú manst eftir henni. Ef aðeins einn dagur er í næstu inndælingu skaltu sleppa þeirri sem gleymdist og halda venjulegri áætlun. Ekki tvöfalda skammtinn til að bæta upp skammt sem hefur gleymst.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Láttu lækninn eða hjúkrunarfræðing vita tafarlaust ef vart verður við aukaverkanir sem hér eru skráðar.

Mjög algengar aukaverkanir

Þær kunna að koma fyrir hjá 1 af 10 einstaklingum.

- **Niðurgangur**
- **Ógleði**
- **Uppköst**
- **Hiti**
- Tilkynnt hefur verið um **stíflu í öndunarfarum**, svo sem stíflað nef og eymsli í hálsi hjá sjúklingum með nýrnabilun sem ekki hafa farið í blóðskilun.

Algengar aukaverkanir

Þær kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af 10 einstaklingum.

- **Hækkaður blóðþrýstingur. Höfuðverkir**, einkum skyndilegir og stingandi höfuðverkir sem minna á migreni, **rugltilfinning eða köst** geta verið merki um skyndilega hækkan blóðþrýstings. Þetta kallar á tafarlausu meðferð. Hækkaður blóðþrýstingur getur kallað á meðferð með lyfjum (eða aðlögun lyfja sem þegar eru tekin við háum blóðþrýstingi).
- **Blóðtappar** (svo sem segarek og segamyndun í djúplægum bláæðum) sem kunna að kalla á tafarlausu meðferð. Hugsanlega verður vart við einkenni á borð við **verk fyrir brjósti, andnað og sársaukafullan þrota og roða, venjulega í fótlegg**.
- **Hósti.**
- **Húðútbrot sem geta stafað af ofnæmisviðbrögðum.**
- **Beinverkir eða vöðvaverkir.**
- **Flensulík einkenni** eins og höfuðverkur, verkir og eymsli í liðum, hiti, slappleiki, kuldahrollur, þreyta og svimi. Þessi einkenni eru hugsanlega algengari í upphafi meðferðar. Ef þú finnur fyrir þessum einkennum meðan á inndælingu í æðina stendur getur reynst hjálplegt að gefa inndælinguna hægar til að forðast slíkt í framtíðinni.
- **Roði, brunatilfinning og verkir á stungustað.**
- **Þroti í ökklum, fótum eða fingrum.**
- **Verkir í handleggjum eða fótleggjum.**

Sjaldgæfar aukaverkanir

Þær kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af 100 einstaklingum.

- **Mikið magn kalíums í blóði**, sem getur valdið óeðlilegum takti hjartans (þetta er mjög algeng aukaverkun hjá sjúklingum í skilun).
- **Köst.**
- **Stífla í nefi eða öndunarvegi.**
- **Ofnæmisviðbrögð.**

- **Ofsakláði.**

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir

Þær kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum.

- **Einkenni rauðkornskímfrumnafæðar (PRCA)**

Rauðkornskímfrumnafæð táknar að beinmergur framleiðir ekki nægilegt magn rauðra blóðkorna. Rauðkornskímfrumnafæð veldur **skyndilegu og alvarlegu blóðleysi. Einkennin eru eftirfarandi:**

- **óvenjuleg þreyta,**
- **svimatilfinning,**
- **andnauð.**

Örsjaldan var tilkynnt um rauðkornskímfrumnafæð, aðallega hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm, eftir nokkurra mánaða eða ára meðferð með epóetín alfa og öðrum lyfjum sem örva myndun rauðra blóðkorna.

- Aukning smárra blóðkorna (sem kallast blóðflögur) kann að koma fram sem yfirleitt tengjast myndun blóðtappa, einkum í upphafi meðferðar. Læknirinn mun fylgjast með þessu.
- Alvarleg ofnæmisviðbrögð sem geta m.a. verið:
 - bólga í andliti, vörum, munni, tungu eða hálsi,
 - kyngingarerfiðleikar eða öndunarerfiðleikar,
 - kláðaútbrot (ofsakláði).
- Kvilli í blóðinu sem getur valdið verkjum, dökku þvagi eða auknu næmi húðarinnar gegn sólarljósi (purpuraveiki).

Ef þú ert í blóðskilun:

- **Blóðtappar** (segamyndun) geta myndast í skilunarsamveitunni (e. dialysis shunt). Meiri líkur eru á þessu ef þú ert með lágan blóðþrýsting eða fylgikvilla í tengslum við fistilinn.
- **Blóðtappar** geta einnig myndast í blóðskilunarkerfinu. Læknirinn ákveður hugsanlega að auka heparínskammtinn meðan á skilun stendur.

Í tengslum við epóetín meðferð hefur verið tilkynnt um alvarleg húðútbrot, þ.m.t. Stevens-Johnson heilkenni og eitrunardreplos í húðþekju. Útbrotin geta verið á bolnum sem rauðleitir afmarkaðir eða hringlaga blettir oft með blöðrumyndun í miðjunni, húðflögnun, sár í munni, hálsi, nefi, á kynfærum og í augum og geta komið í kjölfarið á hita og/eða flensulíkum einkennum. Hættu að nota Binocrit ef þú færð þessi einkenni og hafðu strax samband við lækinn eða leitaðu eftir lækniástoð. Sjá einnig kafla 2.

Láttu lækinn eða hjúkrunarfræðing vita tafarlaust ef vart verður við einhver af þessum áhrifum eða ef einhver önnur áhrif koma fram meðan á meðferð stendur með Binocrit.

Látið lækinn, hjúkrunarfræðing eða lyfjafræðing vita ef vart verður við aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli eða ef aukaverkanir sem taldar eru upp reynast alvarlegar.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Binocrit

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiðanum og öskjunni á eftir EXP.
- Geymið og flytjið í kæli (2°C-8°C).
- Þú mátt taka Binocrit úr kælikáp og geyma það við stofuhita (allt að 25°C) í allt að 3 daga. Þegar búið er að taka sprautuna úr kælikápnum og hún hefur náð stofuhita (allt að 25°C) verður annaðhvort að nota hana innan þriggja daga eða farga henni.
- Má ekki frjósa eða hrista.
- Geymið í uprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Ekki skal nota lyfið ef þú tekur eftir að

- það hafið frosið fyrir slysi, eða
- kælir hefur bilað,
- vökvinn er litaður eða ef agnir sjást fljóta í honum,
- innsiglið er rofið.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Binocrit inniheldur

- **Virka innihaldsefnið er:** epóetín alfa (sjá magn á töflunni hér á eftir).
- **Önnur innihaldsefni eru:** natríumtvíhýdrógenfosfötvíhýdrat, tvínatríumfosfötvíhýdrat, natríumklóríð, glýcín, pólýsorbit 80, saltsýra (pH-stillir), natríumhýdroxíð (pH-stillir) og vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Binocrit og pakkningastærðir

Binocrit kemur fyrir sem tært, litlaust stungulyf, lausn í áfylltum sprautum. Sprauturnar eru innsiglaðar í þynnupakkningu.

Pakkning	Viðeigandi pakkningar eftir magni/rúmmáli fyrir hvern styrk	Magn af epóetín alfa
Áfylltar sprautur*	<u>2.000 a.e./ml:</u>	
	1.000 a.e./0,5 ml	8,4 míkrogrömm
	2.000 a.e./1 ml	16,8 míkrogrömm
	<u>10.000 a.e./ml:</u>	
	3.000 a.e./0,3 ml	25,2 míkrogrömm
	4.000 a.e./0,4 ml	33,6 míkrogrömm
	5.000 a.e./0,5 ml	42,0 míkrogrömm
	6.000 a.e./0,6 ml	50,4 míkrogrömm
	7.000 a.e./0,7 ml	58,8 míkrogrömm
	8.000 a.e./0,8 ml	67,2 míkrogrömm
	9.000 a.e./0,9 ml	75,6 míkrogrömm
	10.000 a.e./1 ml	84,0 míkrogrömm
	<u>40.000 a.e./ml:</u>	
	20.000 a.e./0,5 ml	168,0 míkrogrömm
	30.000 a.e./0,75 ml	252,0 míkrogrömm
40.000 a.e./1 ml	336,0 míkrogrömm	

*Pakkningastærðir með 1, 4 eða 6 áfylltum sprautum með eða án nálaröryggisbúnaðar. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Austurríki

Framleiðandi

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6336 Langkampfen
Austurríki

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar (<https://www.serlyfjaskra.is>).

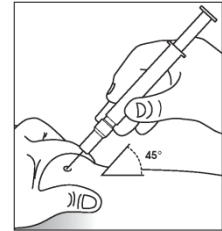
Leiðbeiningar um hvernig á að sprauta sig sjálfur (aðeins fyrir sjúklinga með blóðleysi með einkennum vegna nýrnasjúkdóms, fyrir fullorðna sjúklinga sem fá krabbameinslyfjameðferð, fullorðna sjúklinga sem eiga að fara í bæklunaraðgerð eða fullorðna sjúklinga með mergrangvaxtarheilkenni)

Þessi kafli inniheldur upplýsingar um hvernig þú gefur þér sjálfum/sjálfri inndælingu með Binocrit. **Það er mikilvægt að þú reynir ekki að gefa sjálfum/sjálfri þér sprautu nema hafa fengið þjálfun í því hjá lækni eða hjúkrunarfræðingi.** Binocrit er ýmist afhent með eða án nálaröryggisbúnaðar og læknir eða hjúkrunarfræðingur mun sýna þér hvernig þú átt að fara að. Ef þú ert ekki viss um hvernig þú átt að standa að inndælingunni eða þú hefur einhverjar spurningar skaltu leita aðstoðar hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum.

1. Þvoðu þér um hendurnar.
2. Fjarlægðu eina sprautu úr þakningunum og taktu lokið af nálinni. Sprauturnar eru merktar hringjum sem hægt er að nota ef aðeins er óskað eftir að nota hluta sprautunnar. Hver hringur samsvarar rúmmálinu 0,1 ml. Ef aðeins á að nota hluta sprautunnar skal fjarlægja lausn sem ekki á að nota fyrir inndælingu.
3. Hreinsaðu stungustaðinn með sprittklút.
4. Búðu til húðfellinguna með því að klípa um húðina með þumal- og vísifingri.
5. Stingdu nálinni í húðfellinguna snöggt og ákveðið. Sprautaðu Binocrit lausninni inn á þann hátt sem lækurinn hefur sýnt þér. Ef þú ert ekki viss um hvernig á að nota lyfið leitaðu þá upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Áfyllt sprauta án nálaröryggisbúnaðar

6. Haltu húðinni ávallt í klemmu, ýttu hægt og jafnt á bulluna.
7. Eftir að vökvannum hefur verið dælt inn dregurðu nálina út og sleppir takinu á húðinni. Þrýstu á stungustaðinn með þurri, sæfðri þurrku.
8. Fleygðu lyfjaleifum eða úrgangi. Notaðu hverja sprautu aðeins fyrir eina inndælingu.



Áfyllt sprauta með nálaröryggisbúnaði

6. Meðan þú heldur húðinni í stöðugri klemmu ýtirðu hægt og jafnt á bulluna uns búið er að gefa allan skammtinn og ekki er unnt að ýta meira á bulluna. Ekki léttu þrýstingnum af bullunni!
7. Eftir inndælingu vökvans dregurðu nálina út en heldur á meðan stöðugum þrýstingi á bulluna og sleppir svo húðinni. Þrýstu á stungustaðinn með þurri, sæfðri þurrku.
8. Slepptu takinu á bullunni. Nálaröryggisbúnaðurinn færir strax til og hylur nálina.
9. Fleygðu lyfjaleifum eða úrgangi. Notaðu hverja sprautu aðeins fyrir eina inndælingu.

