

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ероетин алфа HEXAL 1 000 IU/0,5 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка  
Ероетин алфа HEXAL 2 000 IU/1 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка  
Ероетин алфа HEXAL 3 000 IU/0,3 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка  
Ероетин алфа HEXAL 4 000 IU/0,4 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка  
Ероетин алфа HEXAL 5 000 IU/0,5 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка  
Ероетин алфа HEXAL 6 000 IU/0,6 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка  
Ероетин алфа HEXAL 7 000 IU/0,7 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка  
Ероетин алфа HEXAL 8 000 IU/0,8 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка  
Ероетин алфа HEXAL 9 000 IU/0,9 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка  
Ероетин алфа HEXAL 10 000 IU/1 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка  
Ероетин алфа HEXAL 20 000 IU/0,5 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка  
Ероетин алфа HEXAL 30 000 IU/0,75 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка  
Ероетин алфа HEXAL 40 000 IU/1 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Ероетин алфа HEXAL 1 000 IU/0,5 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Всеки ml от разтвора съдържа 2 000 IU ероетин алфа (epoetin alfa)\*, еквивалентни на 16,8 микрограма на ml.

Една предварително напълнена спринцовка от 0,5 ml съдържа 1 000 международни единици (IU), еквивалентни на 8,4 микрограма ероетин алфа.\*

Ероетин алфа HEXAL 2 000 IU/1 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Всеки ml от разтвора съдържа 2 000 IU ероетин алфа (epoetin alfa)\*, еквивалентни на 16,8 микрограма на ml.

Една предварително напълнена спринцовка от 1 ml съдържа 2 000 международни единици (IU), еквивалентни на 16,8 микрограма ероетин алфа.\*

Ероетин алфа HEXAL 3 000 IU/0,3 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Всеки ml от разтвора съдържа 10 000 IU ероетин алфа (epoetin alfa)\*, еквивалентни на 84,0 микрограма на ml.

Една предварително напълнена спринцовка от 0,3 ml съдържа 3 000 международни единици (IU), еквивалентни на 25,2 микрограма ероетин алфа.\*

Ероетин алфа HEXAL 4 000 IU/0,4 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Всеки ml от разтвора съдържа 10 000 IU ероетин алфа (epoetin alfa)\*, еквивалентни на 84,0 микрограма на ml.

Една предварително напълнена спринцовка от 0,4 ml съдържа 4 000 международни единици (IU), еквивалентни на 33,6 микрограма ероетин алфа.\*

Ероетин алфа HEXAL 5 000 IU/0,5 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Всеки ml от разтвора съдържа 10 000 IU ероетин алфа (epoetin alfa)\*, еквивалентни на 84,0 микрограма на ml.

Една предварително напълнена спринцовка от 0,5 ml съдържа 5 000 международни единици (IU), еквивалентни на 42,0 микрограма ероетин алфа.\*

Ероетин алфа HEXAL 6 000 IU/0,6 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Всеки ml от разтвора съдържа 10 000 IU ероетин алфа (epoetin alfa)\*, еквивалентни на 84,0 микрограма на ml.

Една предварително напълнена спринцовка от 0,6 ml съдържа 6 000 международни единици (IU), еквивалентни на 50,4 микрограма ероетин алфа.\*

Ероетин алфа HEXAL 7 000 IU/0,7 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Всеки ml от разтвора съдържа 10 000 IU ероетин алфа (epoetin alfa)\*, еквивалентни на 84,0 микрограма на ml.

Една предварително напълнена спринцовка от 0,7 ml съдържа 7 000 международни единици (IU), еквивалентни на 58,8 микрограма ероетин алфа.\*

Ероетин алфа HEXAL 8 000 IU/0,8 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Всеки ml от разтвора съдържа 10 000 IU ероетин алфа (epoetin alfa)\*, еквивалентни на 84,0 микрограма на ml.

Една предварително напълнена спринцовка от 0,8 ml съдържа 8 000 международни единици (IU), еквивалентни на 67,2 микрограма ероетин алфа.\*

Ероетин алфа HEXAL 9 000 IU/0,9 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Всеки ml от разтвора съдържа 10 000 IU ероетин алфа (epoetin alfa)\*, еквивалентни на 84,0 микрограма на ml.

Една предварително напълнена спринцовка от 0,9 ml съдържа 9 000 международни единици (IU), еквивалентни на 75,6 микрограма ероетин алфа.\*

Ероетин алфа HEXAL 10 000 IU/1 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Всеки ml от разтвора съдържа 10 000 IU ероетин алфа (epoetin alfa)\*, еквивалентни на 84,0 микрограма на ml.

Една предварително напълнена спринцовка от 1 ml съдържа 10 000 международни единици (IU), еквивалентни на 84,0 микрограма ероетин алфа.\*

Ероетин алфа HEXAL 20 000 IU/0,5 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Всеки ml от разтвора съдържа 40 000 IU ероетин алфа (epoetin alfa)\*, еквивалентни на 336,0 микрограма на ml.

Една предварително напълнена спринцовка от 0,5 ml съдържа 20 000 международни единици (IU), еквивалентни на 168,0 микрограма ероетин алфа.\*

Ероетин алфа HEXAL 30 000 IU/0,75 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Всеки ml от разтвора съдържа 40 000 IU ероетин алфа (epoetin alfa)\*, еквивалентни на 336,0 микрограма на ml.

Една предварително напълнена спринцовка от 0,75 ml съдържа 30 000 международни единици (IU), еквивалентни на 252,0 микрограма ероетин алфа.\*

### Ероетин алфа HEXAL 40 000 IU/1 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Всеки ml от разтвора съдържа 40 000 IU ероетин алфа (epoetin alfa)\*, еквивалентни на 336,0 микрограма на ml.

Една предварително напълнена спринцовка от 1 ml съдържа 40 000 международни единици (IU), еквивалентни на 336,0 микрограма ероетин алфа.\*

\* Произведен посредством рекомбинантна ДНК технология в овариални клетки на китайски хамстер (Chinese Hamster Ovary, CHO).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

Това лекарство съдържа натрий, по-малко от 1 mmol (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

## **3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка (инжекция)

Бистър, безцветен разтвор

## **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

### **4.1 Терапевтични показания**

Ероетин алфа HEXAL е показан за лечение на симптоматична анемия, свързана с хронична бъбречна недостатъчност (ХБН):

- при възрастни и педиатрични пациенти на възраст от 1 до 18 години на хемодиализа и възрастни пациенти на перитонеална диализа (вж. точка 4.4).
- при възрастни с бъбречна недостатъчност, които още не са подложени на диализа за лечение на тежка анемия от бъбречен произход, придружавана от клинични симптоми при пациентите (вж. точка 4.4).

Ероетин алфа HEXAL е показан при възрастни на химиотерапия със солидни тумори, малигнен лимфом или мултиплен миелом и с риск от трансфузия, преценен въз основа на общото състояние на пациента (напр. сърдечно-съдов статус, анемия, съществуваща преди започване на химиотерапията) за лечение на анемия и намаляване на необходимостта от трансфузия.

Ероетин алфа HEXAL е показан при възрастни, включени в програмата за депониране на автоложна кръв за увеличаване на добива на автоложна кръв. Лечението трябва да се прилага само на пациенти с умерена анемия (диапазон на концентрациите на хемоглобина [Hb] между 10 до 13 g/dl [6,2 до 8,1 mmol/l], без железен дефицит), ако няма възможност за депониране на кръв или то е недостатъчно, когато планираната голяма елективна операция изисква голям обем кръв (4 или повече единици кръв за жени или 5 и повече единици за мъже).

Ероетин алфа HEXAL е показан при възрастни без железен дефицит преди голяма елективна ортопедична операция при наличие на голям риск от хемотрансфузионни усложнения за намаляване на необходимостта от преливане на алогенна кръв. Употребата трябва да бъде ограничена предимно при пациенти с умерена анемия (диапазон на концентрациите на хемоглобина между 10 до 13 g/dl или 6,2 до 8,1 mmol/l), които не са включени в програма за предварително вземане на автоложна кръв и се очаква умерена кръвозагуба (900 до 1 800 ml).

Ероетин алфа HEXAL е показан за лечение на симптоматична анемия (концентрация на хемоглобин  $\leq 10$  g/dl) при възрастни с първични миелодиспластични синдроми (МДС) с нисък или междинен риск - 1, които имат нисък серумен еритропоетин ( $< 200$  mU/ml).

## 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Epoetin alfa HEXAL трябва да бъде започнато под наблюдението на лекари с опит в лечението на пациенти с горепосочените показания.

### Дозировка

Всички други причини за анемия (дефицит на желязо, фолати или витамин В<sub>12</sub>, алуминиева интоксикация, инфекция или възпаление, загуба на кръв, хемолиза и костномозъчна фиброза от всякакъв произход) трябва да се оценят и да се лекуват преди започване на терапията с епоетин алфа и когато се взема решение за повишаване на дозата. За да се осигури оптимално повлияване от лечението с епоетин алфа, трябва да се осигурят достатъчни запаси от желязо и ако е необходимо, да се приложат добавки, съдържащи желязо (вж. точка 4.4).

### Лечение на симптоматична анемия при възрастни пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Симптомите на анемия и последствията могат да варират в зависимост от възрастта, пола и съпътстващите заболявания; необходимо е лекарят да оцени индивидуалното клинично протичане и състоянието на пациента.

Препоръчителният желан диапазон на концентрациите на хемоглобина е между 10 g/dl до 12 g/dl (6,2 до 7,5 mmol/l). Epoetin alfa HEXAL трябва да се прилага за повишаване на нивото на хемоглобина до не повече от 12 g/dl (7,5 mmol/l). Трябва да се избягва повишаване на нивото на хемоглобина с повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) за период от четири седмици. Ако това се случи, трябва да се направят съответни корекции на дозата, както е посочено.

Поради интериндивидуална вариабилност, могат да се наблюдават отделни стойности на хемоглобина за даден пациент над или под желания диапазон на концентрациите на хемоглобина. Вариабилността на хемоглобина трябва да се контролира чрез промяна на дозата, като се има предвид диапазона на концентрациите на хемоглобина от 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Трябва да се избягва поддържането на постоянно ниво на хемоглобина над 12 g/dl (7,5 mmol/l). Ако нивото на хемоглобина се повишава с повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) на месец или ако стойностите на хемоглобина надхвърлят 12 g/dl (7,5 mmol/l), намалете дозата на Epoetin alfa HEXAL с 25 %. Ако нивото на хемоглобина надхвърли 13 g/dl (8,1 mmol/l), преустановете терапията, докато спадне под 12 g/dl (7,5 mmol/l) и тогава започнете отново лечението с Epoetin alfa HEXAL с доза 25 % по-ниска от предходната доза.

Пациентите трябва да бъдат следени внимателно с цел да се осигури използването на най-ниската одобрена ефективна доза Epoetin alfa HEXAL, която осигурява адекватен контрол на анемията и на симптомите на анемия, докато се поддържа концентрация на хемоглобина под или равна на 12 g/dl (7,5 mmol/l).

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност трябва да се внимава при повишаване на дозите на Epoetin alfa HEXAL. При пациенти със слаб отговор по отношение на хемоглобина към лечението с Epoetin alfa HEXAL трябва да се помисли за други обяснения за слабия отговор (вж. точки 4.4 и 5.1).

Лечението с Epoetin alfa HEXAL се разделя на два етапа - фаза на коригиране на дозата и фаза на поддържащо лечение.

### Възрастни пациенти на хемодиализа

При пациенти на хемодиализа с вече наличен интравенозен достъп, за предпочитане е интравенозното приложение.

#### *Фаза за коригиране на дозата*

Началната доза е 50 IU/kg 3 пъти седмично.

Ако е необходимо, увеличете или намалете дозата с 25 IU/kg (3 пъти седмично), докато се постигне желаният диапазон на концентрациите на хемоглобина между 10 g/dl до 12 g/dl (6,2 до 7,5 mmol/l) (това трябва да се извършва постепенно на интервали от поне четири седмици).

#### *Фаза на поддържащо лечение*

Препоръчителната обща седмична доза е между 75 IU/kg и 300 IU/kg.

Трябва да се направи подходяща корекция на дозата, за да се поддържат стойностите на хемоглобина в желаната диапазон на концентрациите между 10 g/dl до 12 g/dl (6,2 до 7,5 mmol/l).

При пациенти с много нисък изходен хемоглобин (< 6 g/dl или < 3,75 mmol/l) може да са необходими по-високи поддържащи дози, отколкото при пациенти с не толкова тежка анемия в началото (> 8 g/dl или > 5 mmol/l).

#### *Възрастни пациенти с бъбречна недостатъчност, които още не са подложени на диализа*

При отсъствие на интравенозен достъп Ероетин алфа HEXAL може да се прилага подкожно.

#### *Фаза на коригиране на дозата*

Началната доза е от 50 IU/kg 3 пъти седмично, последвана при необходимост от увеличаване на дозировката с 25 IU/kg (3 пъти седмично), докато се постигне желаната концентрация на хемоглобина (това трябва да се извършва постепенно на интервали от поне четири седмици).

#### *Фаза на поддържащо лечение*

По време на фазата на поддържащо лечение Ероетин алфа HEXAL може да се прилага 3 пъти седмично, а в случай на подкожно приложение – веднъж седмично или веднъж на всеки 2 седмици.

Трябва да се направи подходящо адаптиране на дозата и дозовите интервали, за да се поддържа нивото на хемаглобина в желаните граници – между 10 g/dl и 12 g/dl (6,2 до 7,5 mmol/l).

Удължаването на дозовите интервали може да наложи повишаване на дозата.

Максималната дозировка не трябва да надвишава 150 IU/kg 3 пъти седмично, 240 IU/kg (до максимум 20 000 IU) веднъж седмично или 480 IU/kg (до максимум 40 000 IU) веднъж на всеки 2 седмици.

#### *Възрастни пациенти на перитонеална диализа*

При отсъствие на интравенозен достъп Ероетин алфа HEXAL може да се прилага подкожно.

#### *Фаза на коригиране на дозата*

Началната доза е 50 IU/kg 2 пъти седмично.

#### *Фаза на поддържащо лечение*

Препоръчителната поддържаща доза е между 25 IU/kg и 50 IU/kg, 2 пъти седмично в две инжекции с равни дози.

Трябва да се направи подходящо адаптиране на дозата, за да се поддържат стойностите на хемоглобина на желаното ниво между 10 g/dl до 12 g/dl (6,2 до 7,5 mmol/l).

#### *Лечение на възрастни пациенти с анемия, индуцирана от химиотерапия*

Симптомите на анемия и последствията могат да варират в зависимост от възрастта, пола и цялостното социално значение на заболяването; необходимо е лекарят да оцени индивидуалното клинично протичане и състоянието на пациента.

Ероетин алфа HEXAL трябва да се прилага при пациенти с анемия (т.е. концентрация на хемоглобин  $\leq 10$  g/dl (6,2 mmol/l)).

Началната доза е 150 IU/kg подкожно, 3 пъти седмично.

Алтернативно, Ероетин алфа HEXAL може да се прилага в начална доза от 450 IU/kg подкожно, веднъж седмично.

Трябва да се направи подходящо адаптиране на дозата, за да се поддържат концентрациите на хемоглобина в рамките на желанния диапазон на концентрациите: между 10 g/dl до 12 g/dl (6,2 до 7,5 mmol/l).

Поради интраиндивидуалната вариабилност е възможно понякога да се наблюдават отделни концентрации на хемоглобина за даден пациент над или под желанния диапазон на концентрациите на хемоглобина. Вариабилността на хемоглобина трябва да се овладява чрез контролиране на дозата, като желанният диапазон на концентрациите на хемоглобина е между 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l). Трябва да се избягва поддържането на постоянна концентрация на хемоглобина над 12 g/dl (7,5 mmol/l); препоръките за подходящи дозови корекции при концентрации на хемоглобина, които надхвърлят 12 g/dl (7,5 mmol/l) са описани по-долу.

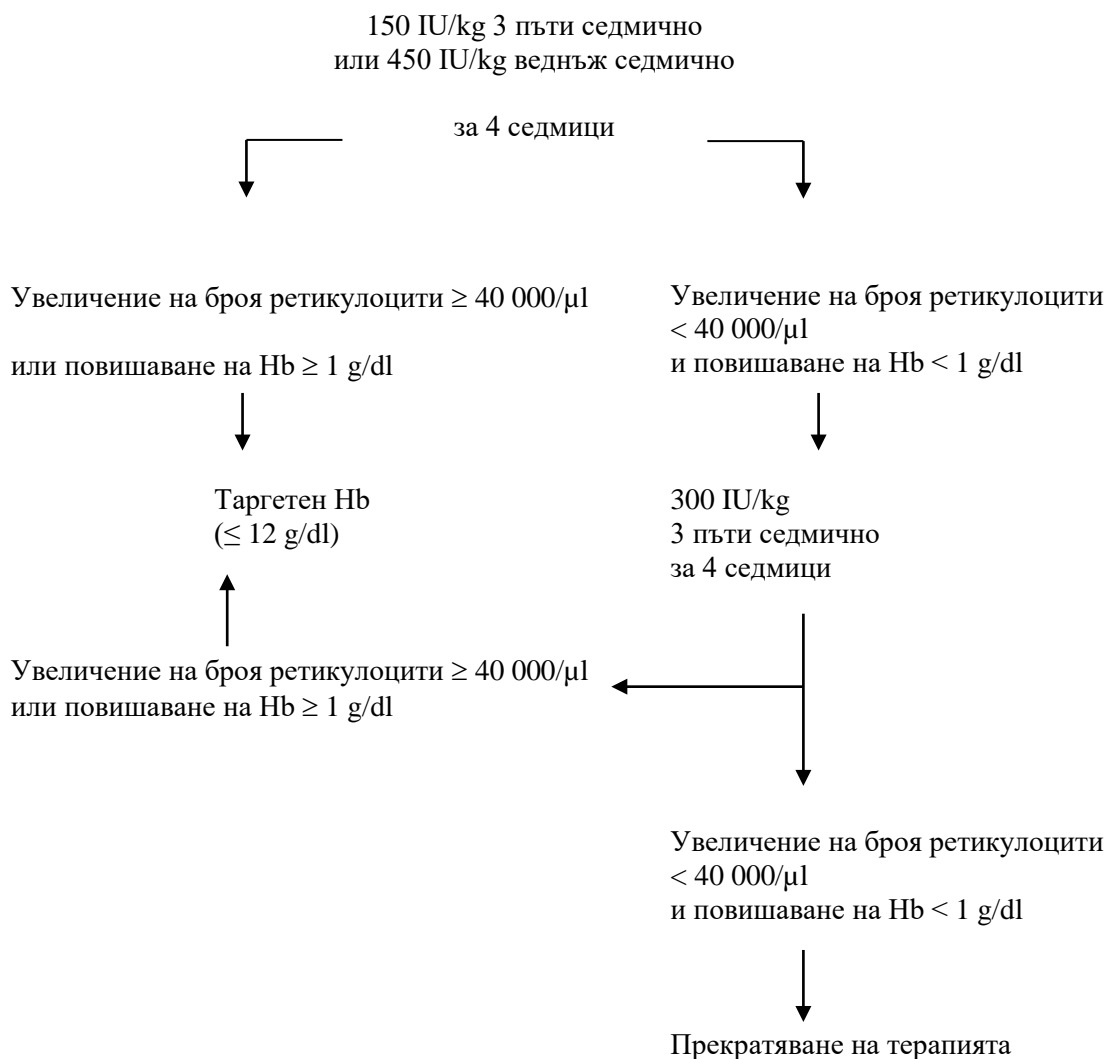
- Ако след четириседмично лечение концентрацията на хемоглобина се е повишила поне с 1 g/dl (0,62 mmol/l) или броят на ретикулоцитите се е увеличил  $\geq 40\ 000$  клетки/ $\mu$ l над изходното ниво, дозата трябва да остане 150 IU/kg 3 пъти седмично или 450 IU/kg веднъж седмично.
- Ако концентрацията на хемоглобина се е повишила  $s < 1$  g/dl ( $< 0,62$  mmol/l) и броят на ретикулоцитите се е увеличил  $< 40\ 000$  клетки/ $\mu$ l над изходното ниво, дозата трябва да се увеличи до 300 IU/kg 3 пъти седмично. Ако след допълнително четириседмично лечение с 300 IU/kg 3 пъти седмично концентрацията на хемоглобина се е повишила  $s \geq 1$  g/dl ( $\geq 0,62$  mmol/l) или броят на ретикулоцитите се е увеличил  $\geq 40\ 000$  клетки/ $\mu$ l, дозата трябва да остане 300 IU/kg 3 пъти седмично.
- Ако концентрацията на хемоглобина се е повишила  $< 1$  g/dl ( $< 0,62$  mmol/l) и броят на ретикулоцитите се е увеличил  $s < 40\ 000$  клетки/ $\mu$ l над изходното ниво, малко вероятно е да се получи повлияване и лечението трябва да бъде преустановено.

Корекции на дозата с цел поддържане на концентрациите на хемоглобина между 10 g/dl до 12 g/dl (6,2 до 7,5 mmol/l)

Ако концентрацията на хемоглобина нараства с повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) на месец или ако концентрацията на хемоглобина надхвърли 12 g/dl (7,5 mmol/l), намалете дозата на Ероетин алфа HEXAL с около 25 до 50 %.

Ако концентрацията на хемоглобина надхвърли 13 g/dl (8,1 mmol/l), преустановете терапията, докато спадне под 12 g/dl (7,5 mmol/l) и тогава започнете отново лечението с Ероетин алфа HEXAL в доза 25 % по-ниска от предходната.

Препоръчителната схема на приложение е представена на следната диаграма:



Пациентите трябва да бъдат следени внимателно с цел да се осигури използването на най-ниската одобрена доза стимулиращо еритропоезата средство (erythropoiesis stimulating agent, ESA), която осигурява адекватен контрол на симптомите на анемия.

Терапията с епоетин алфа трябва да продължи един месец след приключване на химиотерапията.

Лечение на възрастни хирургични пациенти в програма за предварително депониране на автоложна кръв

Пациентите с умерена анемия (хематокрит 33 до 39 %), изискващи депониране на  $\geq 4$  единици кръв, трябва да бъдат лекувани с Ероетин алфа HEXAL 600 IU/kg интравенозно, 2 пъти седмично, в продължение на 3 седмици преди операцията. Ероетин алфа HEXAL трябва да се прилага след приключване на процедурата по кръводаряване.

Лечение на възрастни пациенти, планирани за голяма елективна ортопедична операция

Препоръчителната доза е 600 IU/kg Ероетин алфа HEXAL, приложен подкожно, ежеседмично за три седмици (дни 21-ви, 14-ти и 7-ми) преди операцията и в деня на операцията (ден 0).

Когато се налага да се съкрати времето преди операцията на по-малко от три седмици трябва да се приложат подкожно 300 IU/kg Ероетин алфа HEXAL дневно за 10 последователни дни преди операцията, в деня на операцията и 4 дни непосредствено след нея.

Ако хемоглобинът достигне ниво от 15 g/dl (9,38 mmol/l) или по-високо, по време на предоперативния период, приложението на Ероетин алфа HEXAL трябва да се прекрати и да не се прилагат следващи дози.



### Лечение на възрастни пациенти с МДС с нисък или междинен – 1 риск

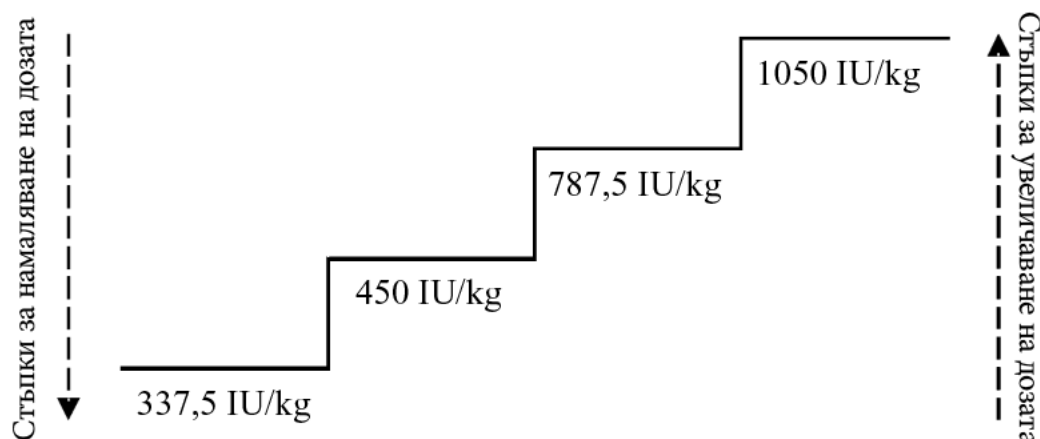
Ероетин алфа HEXAL трябва да се прилага при пациенти със симптоматична анемия (напр. концентрация на хемоглобин  $\leq 10$  g/dl (6,2 mmol/l)).

Препоръчителната начална доза е Ероетин алфа HEXAL 450 IU/kg (максималната обща доза е 40 000 IU), прилагана подкожно, веднъж седмично, с не по-малко от 5 дни между дозите.

Трябва да се правят подходящи корекции на дозата за поддържане на концентрация на хемоглобина в таргетния диапазон от 10 g/dl до 12 g/dl (от 6,2 до 7,5 mmol/l). Препоръчително е първоначалният еритроиден отговор да се оцени от 8 до 12 седмици след започване на лечението. Повишаването и понижаването на дозата трябва да се прави с по една дозова стъпка (вж. диаграмата по-долу). Трябва да се избягва концентрация на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l).

**Повишаване на дозата:** Дозата не трябва да се повишава над максимум 1 050 IU/kg (обща доза 80 000 IU) седмично. Ако при понижаване на дозата отговорът на пациента намалее или концентрацията на хемоглобина спадне под  $\geq 1$  g/dl, дозата трябва да се увеличи с една дозова стъпка. Между две повишения на дозата трябва да има поне 4 седмици.

**Запазване и понижаване на дозата:** Ероетин алфа трябва да се спре, когато концентрацията на хемоглобина превиши 12 g/dl (7,5 mmol/l). Когато нивото на хемоглобина достигне  $< 11$  g/dl, приложението може да се възобнови при същата или една дозова стъпка по-ниско, по преценка на лекаря. Трябва да се обмисли понижаване на дозата с една дозова стъпка, ако има рязко увеличаване на хемоглобина ( $> 2$  g/dl за 4 седмици).



Симптомите на анемия и последствията могат да варират в зависимост от възрастта, пола и съпътстващите заболявания; необходимо е лекарят да оцени индивидуалното клинично протичане и състоянието на пациента.

### Педиатрична популация

#### Лечение на симптоматична анемия при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност на хемодиализа

Симптомите на анемия и последствията могат да варират в зависимост от възрастта, пола и съпътстващите заболявания; необходимо е лекарят да оцени индивидуалното клинично протичане и състоянието на пациента.

При педиатрични пациенти препоръчителният диапазон на концентрациите на хемоглобина е между 9,5 g/dl до 11 g/dl (5,9 до 6,8 mmol/l). Ероетин алфа HEXAL трябва да се прилага за повишаване на нивото на хемоглобина до не повече от 11 g/dl (6,8 mmol/l). Трябва да се избягва

повишаване на хемоглобина с повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) за период от четири седмици. Ако това се случи, трябва да се направят съответни корекции на дозата, както е посочено.

Пациентите трябва да бъдат следени внимателно с цел да се осигури използването на най-ниската одобрена доза Ероетин алфа HEXAL, която осигурява адекватен контрол на анемията и на симптомите на анемия.

Лечението с Ероетин алфа HEXAL се разделя на два етапа - фаза на коригиране на дозата и фаза на поддържащо лечение.

При педиатрични пациенти на хемодиализа и с вече наличен интравенозен достъп, за предпочитане е интравенозното приложение.

#### *Фаза на коригиране на дозата*

Началната доза е 50 IU/kg интравенозно, 3 пъти седмично.

Ако е необходимо, увеличете или намалете дозата с 25 IU/kg (3 пъти седмично), докато се постигне желаният диапазон на концентрациите на хемоглобина между 9,5 g/dl до 11 g/dl (5,9 до 6,8 mmol/l) (това трябва да се извършва постепенно на интервали от поне четири седмици).

#### *Фаза на поддържащо лечение*

Трябва да се направи подходяща корекция на дозата, за да се поддържат стойностите на хемоглобина в желанния диапазон на концентрациите между 9,5 g/dl до 11 g/dl (5,9 до 6,8 mmol/l).

Обикновено деца под 30 kg изискват по-високи поддържащи дози, отколкото деца над 30 kg и възрастни.

Педиатрични пациенти с много ниско изходно ниво на хемоглобина (< 6,8 g/dl или < 4,25 mmol/l) може да изискват по-високи поддържащи дози, отколкото пациенти с по-висок изходен хемоглобин (> 6,8 g/dl или > 4,25 mmol/l).

#### *Анемия при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност преди започване на диализа или на перитонеална диализа*

Безопасността и ефикасността на епоетин алфа при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност с анемия преди започване на диализа или на перитонеална диализа не са установени. Наличните понастоящем данни за подкожно приложение на епоетин алфа в тези популации са описани в точка 5.1, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

#### *Лечение на педиатрични пациенти с анемия, индуцирана от химиотерапия*

Безопасността и ефикасността на епоетин алфа при педиатрични пациенти на лечение с химиотерапия не са установени. (вж. точка 5.1).

#### *Лечение на педиатрични хирургични пациенти в програма за предварително депониране на автоложна кръв*

Безопасността и ефикасността на епоетин алфа при педиатрични пациенти не са установени. Липсват данни.

#### *Лечение на педиатрични пациенти, планирани за голяма елективна ортопедична операция*

Безопасността и ефикасността на епоетин алфа при педиатрични пациенти не са установени. Липсват данни.

#### Начин на приложение

Предпазни мерки, които трябва да бъдат взети преди работа със или приложение на лекарствения продукт

Преди употреба оставете спринцовката Eroetin alfa HEXAL да достигне стайна температура. Обикновено за това са необходими между 15 и 30 минути.

Както при всеки друг инжекционен продукт, проверете разтвора за наличие на видими частици и за промяна в цвета. Eroetin alfa HEXAL е стерилен, но е продукт, който не съдържа консерванти и е само за еднократна употреба. Прилагайте необходимото количество.

#### Лечение на симптоматична анемия при възрастни пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

За предпочитане е Eroetin alfa HEXAL да се прилага интравенозно при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност и с вече наличен интравенозен достъп (пациенти на хемодиализа).

Eroetin alfa HEXAL може да се прилага като подкожна инжекция при отсъствие на интравенозен достъп (пациенти, които още не са подложени на диализа, и пациенти на перитонеална диализа).

#### Лечение на възрастни пациенти с анемия, индуцирана от химиотерапия

Eroetin alfa HEXAL трябва да се прилага като подкожна инжекция.

#### Лечение на възрастни хирургични пациенти в програма за предварително депониране на автоложна кръв

Eroetin alfa HEXAL трябва да се прилага интравенозно.

#### Лечение на възрастни пациенти, планирани за голяма елективна ортопедична операция

Eroetin alfa HEXAL трябва да се прилага като подкожна инжекция.

#### Лечение на възрастни пациенти с МДС с нисък или междинен – I риск

Eroetin alfa HEXAL трябва да се прилага като подкожна инжекция.

#### Лечение на симптоматична анемия при педиатрични пациенти с хронична бъбречна недостатъчност на хемодиализа

При педиатрични пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, при които интравенозен достъп е наличен рутинно (пациенти на хемодиализа), интравенозното приложение на Eroetin alfa HEXAL е за предпочитане.

#### Интравенозно приложение

Прилагайте за най-малко една до пет минути, в зависимост от общата доза. При пациенти на хемодиализа може да се приложи болус инжекция по време на диализната процедура чрез подходящ венозен вход в диализната линия. По друг начин инжекцията може да бъде приложена в края на диализата чрез канюлиране на фистулата, последвано от приложение на 10 ml изотоничен физиологичен разтвор за промиване на системата и за осигуряване на пълно навлизане на продукта в кръвообращението (вж. Дозировка, „Възрастни пациенти на хемодиализа“).

При пациенти, които реагират на лечението с грипозни симптоми за предпочитане е по-бавно приложение (вж. точка 4.8).

Не прилагайте Eroetin alfa HEXAL чрез интравенозна инфузия или заедно с други разтвори на лекарствени продукти (моля, вижте точка 6.6 за допълнителна информация).

#### Подкожно приложение

Максималният обем от 1 ml в едно място на инжектиране обикновено не трябва да се надвишава. При по-големи обеми, трябва да се избира повече от едно място на инжектиране.

Инжекциите трябва да се прилагат в областта на крайниците или предната коремна стена.

В случаите, когато лекарят прецени, че пациентът или грижещият се за него могат безопасно и ефективно сами да прилагат Eроetin alfa HEXAL подкожно, трябва да се дадат инструкции за точната дозировка и приложението.

#### Релефно градуиране

Върху спринцовката има релефно градуиране с цел да се осигури приложение на част от дозата (вж. точка 6.6). Продуктът обаче е само за еднократна употреба. От всяка спринцовка трябва да се използва само по една доза Eроetin alfa HEXAL.

“Инструкции за самостоятелно инжектиране на Eроetin alfa HEXAL“ е поместена в края на листовката.

### **4.3 Противопоказания**

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Пациенти, които развиват придобита (чиста) аплазия на еритроцитите вследствие на лечение с някакъв еритропоетин не трябва да получават Eроetin alfa HEXAL или друг еритропоетин (вж. точка 4.4).
- Неконтролирана хипертония.
- Всички противопоказания, свързани с програмата за депониране на автоложна кръв, трябва да бъдат отчитани при пациенти, на които се прилага Eроetin alfa HEXAL.

Употребата на Eроetin alfa HEXAL при пациенти, планирани за голяма елективна ортопедична операция и не участващи в програма за предварително вземане на автоложна кръв, е противопоказана при пациенти с тежка коронарна, периферна артериална, каротидна или церебро-васкуларна болест, включително пациенти със скорошен миокарден инфаркт или церебро-васкуларен инцидент.

- Хирургични пациенти, които по някаква причина не могат да получат подходяща антитромботична профилактика

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Общи

При всички пациенти, получаващи епоетин алфа, кръвното налягане трябва внимателно да се проследява и контролира, ако е необходимо. Епоетин алфа трябва да се прилага с повишено внимание при наличие на нелекувана, недостатъчно лекувана или лошо контролирана хипертония. Възможно е да се наложи добавяне или подобряване на антихипертензивното лечение. Ако кръвното налягане не може да се контролира, лечението с епоетин алфа трябва да се прекрати.

Също така, по време на лечение с епоетин алфа са се развили хипертонични кризи с енцефалопатия и гърчове, които са наложили незабавна лекарска помощ и интензивно лечение при пациенти, които преди това са били с нормално или ниско кръвно налягане. Особено внимание трябва да се обърне на внезапното пробуждащо мигреноподобно главоболие като възможен предупредителен сигнал (вж. точка 4.8).

Епоетин алфа трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с епилепсия, анамнеза за гърчове или заболявания, свързани с предразположеност към гърчова активност като инфекции на ЦНС и мозъчни метастази.

Епоетин алфа трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с хронична чернодробна недостатъчност. Безопасността на епоетин алфа не е установена при пациенти с чернодробна дисфункция.

Наблюдавана е повишена честота на съдови тромботични събития (СТС) при пациенти, получаващи ESA (вж. точка 4.8). Те включват венозна и артериална тромбоза и емболия (включително някои с фатален изход), като дълбока венозна тромбоза, белодробна емболия, тромбоза на ретината и инфаркт на миокарда. Допълнително се съобщава за мозъчносъдови инциденти (вкл. мозъчен инсулт, мозъчен кръвоизлив и преходни исхемични атаки).

Съобщаваните рискове за тези СТС трябва внимателно да се преценят спрямо ползите от лечението с епоетин алфа, особено при пациенти с предшестващи рискови фактори за СТС, включително затлъстяване и предишна анамнеза за СТС (напр. дълбока венозна тромбоза, белодробна емболия и мозъчносъдов инцидент).

Нивата на хемоглобина трябва да се проследяват внимателно при всички пациенти поради потенциално повишения риск за тромбоемболични инциденти и за фатален изход, ако се лекуват пациенти с нива на хемоглобина над диапазона на концентрациите за дадено показание.

Възможно е умерено доза-зависимо покачване на броя на тромбоцитите в рамките на нормалните граници по време на лечението с епоетин алфа, което намалява по време на курса при продължителна терапия. В допълнение към това има съобщения за тромбоцитемия над нормалните граници. Препоръчва се броят на тромбоцитите да бъде редовно проследяван през първите 8 седмици от лечението.

Всички други причини за анемия (дефицит на желязо, фолати или витамин В<sub>12</sub>, алуминиева интоксикация, инфекция или възпаление, загуба на кръв, хемолиза и костномозъчна фиброза от всякакъв произход) трябва да се оценят и да се лекуват преди започване на терапията с епоетин алфа и когато се взема решение за повишаване на дозата. В повечето случаи серумното ниво на феритин спада едновременно с повишаване на концентрацията в клетките. За да се осигури оптимално повлияване от лечението с епоетин алфа, трябва да се осигурят достатъчни запаси от желязо и ако е необходимо, да се приложат добавки, съдържащи желязо (вж. точка 4.2):

- За пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, добавки, съдържащи желязо (елементно желязо 200 до 300 mg/ден перорално за възрастни и 100 до 200 mg/ден перорално за педиатрични пациенти) се препоръчват, ако нивото на феритин в серума е под 100 ng/ml;
- За онкологично болни пациенти, добавки, съдържащи желязо (елементно желязо 200 до 300 mg/ден перорално) се препоръчва, ако сатурацията на трансферин е под 20 %.
- За пациенти от програма за предварително депониране на автоложна кръв трябва да се прилагат добавки, съдържащи желязо (елементно желязо 200 mg/ден перорално), няколко седмици преди започване на предварителното депониране на автоложна кръв, с цел постигане на високи запаси от желязо, преди началото и по времена целия курс на терапията с епоетин алфа.
- За пациенти, планирани за голяма елективна ортопедична операция, трябва да се прилагат добавки, съдържащи желязо (елементно желязо 200 mg/ден перорално) по време на целия курс на терапията с епоетин алфа. Ако е възможно, приложението на добавки, съдържащи желязо, трябва да започне преди началото на терапията с епоетин алфа, за да се постигнат достатъчни запаси от желязо.

Много рядко е наблюдавано развитие или обостряне на порфирия при пациенти, лекувани с епоетин алфа. Епоетин алфа трябва да се използва внимателно при пациенти с порфирия.

Тежки кожни нежелани реакции (SCARs), включително синдром на Stevens-Johnson (SJS) и токсична епидермална некролиза (TEN), които могат да бъдат животозастрашаващи или да доведат до летален изход, са съобщавани във връзка с лечението с епоетин. По-тежки случаи са наблюдавани при дългодействащи епоетини.

При предписването пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите и да бъдат наблюдавани с повишено внимание за кожни реакции. Ако се появят признаци и симптоми, показателни за тези реакции, Epoetin alfa HEXAL трябва незабавно да се спре и да се обмисли друго лечение.

Ако пациентът е развил тежка кожна реакция, например SJS или TEN, поради употребата на Epoetin alfa HEXAL, лечението с Epoetin alfa HEXAL никога не трябва да се започва отново при този пациент.

С цел да се подобри възможността за проследяване на стимулиращите еритропоезата средства (erythropoiesis stimulating agents, ESA) името и партидният номер на приложеното стимулиращо еритропоезата средство трябва ясно да се записват в картоната на пациента. Пациентите трябва да преминават от едно ESA на друго при подходящо наблюдение.

#### Придобита (чиста) аплазия на еритроцитите (ПАЕ)

Има съобщения за антияло-медирана ПАЕ след лечение с приложение на епоетин алфа в продължение на месеци до години. Съобщава се и за случаи при пациенти с хепатит С, лекувани с интерферон и рибавирин, когато едновременно се използват и ESA. Епоетин алфа не е одобрен за лечение на анемия, свързана с хепатит С.

При пациенти, развили внезапна липса на ефикасност, определена като намаляване на хемоглобина (1 до 2 g/dl или 0,62 до 1,25 mmol/l месечно) с увеличена нужда от кръвопреливане, трябва да се проследи броят на ретикулоцитите и да се проверят типичните причини за липса на отговор (напр. дефицит на желязо, фолиева киселина или витамин В<sub>12</sub>, алуминиева интоксикация, инфекция или възпаление, загуба на кръв, хемолиза и костномозъчна фиброза от всякакъв произход).

При парадоксално спадане на хемоглобина и развитие на тежка анемия, свързана с нисък брой ретикулоцити се налага незабавно прекратяване на лечението с епоетин алфа и провеждане на изследвания за търсене на антиеритропоетин антитела. За диагностициране на ПАЕ също така трябва да се има предвид изследване на костен мозък.

Не трябва да се започва терапия с други ESA поради риска от кръстосана реакция.

#### Лечение на симптоматична анемия при възрастни и педиатрични пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

На пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, които се лекуват с епоетин алфа, трябва редовно да се изследва хемоглобина до постигане на стабилно ниво и периодично след това.

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност степента на повишаване на хемоглобина трябва да е приблизително 1 g/dl (0,62 mmol/l) на месец и не трябва да надвишава 2 g/dl (1,25 mmol/l) на месец, с цел да се минимизира рискът за засилване на хипертонията.

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, поддържаната концентрация на хемоглобина не трябва да надвишава горната граница на диапазона на концентрациите на хемоглобина, както се препоръчва в точка 4.2. При клинични проучвания е наблюдаван повишен риск от смърт и сериозни сърдечно-съдови събития при приложение на ESA за постигане на ниво на концентрацията на хемоглобина над 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Контролирани клинични проучвания не са показали значима полза от приложението на епоетин, когато концентрацията на хемоглобина е повишена над нивата, необходими за постигане на контрол върху симптомите на анемията и с цел избягване на трансфузия на кръв.

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност трябва да се внимава при повишаване на дозите на Epoetin alfa HEXAL, тъй като високите кумулативни дози епоетин могат да бъдат свързани с повишен риск от смъртност, сериозни сърдечносъдови и мозъчносъдови събития. При пациенти със слаб отговор по отношение на хемоглобина към лечението с епоетин трябва да се помисли за други обяснения за слабия отговор (вж. точки 4.2 и 5.1).

Пациентите с хронична бъбречна недостатъчност, лекувани с епоетин алфа подкожно, трябва да бъдат наблюдавани редовно за загуба на ефикасност, определена като отсъствие или понижаване на отговора към лечението с епоетин алфа при пациенти, които преди това са се повлиявали от него. Тя се характеризира с постоянно спадане на хемоглобина, независимо от повишаване на дозата епоетин алфа (вж. точка 4.8).

Някои пациенти с по-удължени дозови интервали (по-големи от веднъж седмично) на епоетин алфа може да не поддържат достатъчни нива на хемоглобина (вж. точка 5.1) и да имат нужда от повишаване на дозата на епоетин алфа. Нивата на хемоглобина трябва да бъдат редовно проследявани.

При пациенти на хемодиализа са се развили шънтови тромбози, особено при тези, които имат склонност към хипотония или чиито артериовенозни фистули имат усложнения (напр. стенози, аневризми и т.н.). При тези пациенти се препоръчва ранно ревизиране на шънта и антитромботичната профилактика чрез приложение напр. на ацетилсалицилова киселина. При отделни случаи е наблюдавана хиперкалиемия, въпреки че не е установена причинно-следствена връзка. При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност трябва да се проследяват електролитите в серума. Ако се установят повишени или покачващи се нива на серумния калий, в допълнение към подходящо лечение на хиперкалиемията, трябва да се обмисли прекратяване на приложението на епоетин алфа, докато бъде коригирано серумното ниво на калия.

По време на хемодиализа често се налага увеличаване дозата на хепарина при терапия с епоетин алфа, тъй като се повишава концентрацията в клетките. Ако хепаринизацията не е оптимална е възможно запушване в диализната система.

Въз основа на наличната досега информация, коригирането на анемията с епоетин алфа при възрастни пациенти, които още не са подложени на диализа не увеличава степента на прогресия на бъбречната недостатъчност.

#### Лечение на пациенти с анемия, индуцирана от химиотерапия

На онкологично болни пациенти, които се лекуват с епоетин алфа, трябва редовно да се измерват нивата на хемоглобина до постигане на стабилно ниво и периодично след това.

Епоетините са растежни фактори, които основно стимулират образуването на еритроцити. Еритропоетинови рецептори могат да са експресирани на повърхността на различни туморни клетки. Както при всички растежни фактори, съществува становище, че епоетините могат да стимулират растежа на тумори. Ролята на ESA при прогресията на тумори или понижената преживяемост без прогресия не може да се изключи. При контролирани клинични проучвания приложението на епоетин алфа и други ESA е било свързано с понижен локорегионален туморен контрол или намалена обща преживяемост:

- понижаване на локорегионалния контрол при пациенти с напреднала неоплазма в областта на главата и шията, подложени на лъчелечение, при приложение с цел постигане на ниво на концентрацията на хемоглобина по-високо от 14 g/dl (8,7 mmol/l),

- скъсяване на общата преживяемост и повишаване на смъртността поради прогресия на заболяването към четвъртия месец при пациенти с метастатичен карцином на гърдата, подложени на химиотерапия, при приложение с цел постигане на диапазон на концентрациите на хемоглобина 12 до 14 g/dl (7,5 до 8,7 mmol/l),
- повишаване на риска за смърт, при приложение с цел постигане на ниво на концентрацията на хемоглобина 12 g/dl (7,5 mmol/l), при пациенти с активна неоплазма, които не са подложени нито на химио-, нито на лъчетерапия. ESAs не са показани за употреба при тази популация пациенти,
- наблюдавано 9 % повишение на риска от прогресия на заболяването или смърт в стратата на епоетин алфа плюс стандартни грижи от основен анализ и 15 % повишение на риска, което не може да бъде статистически изключено, при пациенти с метастатичен карцином на гърдата, подложени на химиотерапия, при приложение с цел постигане на диапазон на концентрациите на хемоглобина от 10 до 12 g/dl (6,2 до 7,5 mmol/l).

С оглед на изложеното по-горе, при някои клинични ситуации кръвопреливането трябва да бъде предпочитан метод на лечение на анемията при пациенти с карцином. Решението за приложение на лечение с рекомбинантен еритропоетин трябва да е базирано на оценка на съотношението полза/риск, в която да участва и самият пациент, като трябва да се отчита конкретният клиничен контекст. Факторите, които трябва да се имат предвид при тази оценка, трябва да включват вида на тумора и неговия стадий; тежестта на анемията; очакваната преживяемост; средата, в която се осъществява лечението на пациента; предпочитанията на пациента (вж. точка 5.1).

При онкологични пациенти, подложени на химиотерапия, когато се преценява дали лечението с епоетин алфа е подходящо, трябва да се отчита 2- до 3-седмичното закъснение между приложението на ESA и появата на стимулираните с еритропоетина еритроцити (пациенти с риск за хемотрансфузия).

#### Хирургични пациенти в програми за депониране на автоложна кръв

Трябва да се спазват всички специални предупреждения и специални предпазни мерки, отнасящи се до програмите за депониране на автоложна кръв и особено тези за рутинно заместване на обем.

#### Пациенти, планирани за големи елективни ортопедични оперативни интервенции

Правилата на добра медицинска практика за работа с кръв винаги трябва да се прилагат при периоперативни условия.

Пациентите, планирани за големи елективни ортопедични оперативни интервенции трябва да получават адекватна антитромботична профилактика, тъй като могат да се развият тромботични и съдови събития при хирургични пациенти, особено при тези с подлежащо сърдечно-съдово заболяване. В допълнение към това, трябва да се вземат специални предпазни мерки при пациенти с предразположение за развитие на ДВТ. Допълнително при пациенти с изходен хемоглобин > 13 g/dl (8,1 mmol/l) не може да се изключи възможността лечението с епоетин алфа да е свързано с повишен риск от постоперативни тромботични/съдови събития. По тази причина епоетин алфа трябва да се използва при пациенти с изходен хемоглобин > 13 g/dl (8,1 mmol/l).

#### Помощни вещества

Това лекарство съдържа натрий, по-малко от 1 mmol (23 mg) на предварително напълнена спринцовка, т.е. практически не съдържа натрий.



#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Няма данни, показващи, че лечението с епоетин алфа променя метаболизма на други лекарствени продукти.

Лекарствените продукти, които намаляват еритропоезата могат да намалят повлияването от лечението с епоетин алфа.

Тъй като циклоспорин се свързва с еритроцитите (red blood cells, RBC), има потенциал за взаимодействия с лекарствени продукти. Ако епоетин алфа се прилага едновременно с циклоспорин, нивото в кръвта на циклоспорин трябва да се проследява и дозата на циклоспорин да се коригира при повишение на хематокрита.

Няма данни, показващи взаимодействие между епоетин алфа и гранулоцит-колониостимулиращ фактор (G-CSF) или гранулоцит-макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF) по отношение на хематологичната диференциация или пролиферация на проби от туморна биопсия *in vitro*.

При възрастни пациентки с метастатичен рак на гърдата, едновременното подкожно приложение на 40 000 IU/ml епоетин алфа с трастузумаб 6 mg/kg не е оказало влияние върху фармакокинетиката на трастузумаб.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на епоетин алфа при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Следователно, епоетин алфа трябва да се използва по време на бременност, само ако потенциалната полза надхвърля потенциалния риск за плода. Не се препоръчва употребата на епоетин алфа при бременни хирургични пациентки, които участват в програма за депониране на автоложна кръв.

##### Кърмене

Не е известно дали екзогенният епоетин алфа се екскретира в кърмата. Епоетин алфа трябва да се използва с повишено внимание при кърмачки. Трябва да се вземе решение дали да се прекъсне кърменето или да се прекъсне/да не се предприема терапия с епоетин алфа, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията с епоетин алфа за жената.

Не се препоръчва употребата на епоетин алфа при кърмещи хирургични пациентки, които участват в програма за депониране на автоложна кръв.

##### Фертилитет

Няма проучвания, оценяващи потенциалния ефект на епоетин алфа върху мъжкия или женския фертилитет.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Епоетин алфа HEXAL не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

## 4.8 Нежелани лекарствени реакции

### Обобщение на профила на безопасност

Най-честата нежелана лекарствена реакция по време на лечението с епоетин алфа е доза-зависимото повишаване на кръвното налягане или влошаването на съществуващата хипертония. Трябва да се проследява кръвното налягане, особено в началото на лечението (вж. точка 4.4).

Най-често срещаните нежелани лекарствени реакции, които са били наблюдавани при клиничните проучвания с епоетин алфа, са диария, гадене повръщане, пирексия и главоболие. Грипоподобното заболяване може да се прояви особено в началото на лечението.

В проучвания с удължени дозови интервали при възрастни пациенти с бъбречна недостатъчност, които все още не са неподложени на диализа, има съобщения за конгестия на дихателните пътища, включваща случаи на конгестия на горните дихателни пътища, назална конгестия и назофарингит.

Наблюдавана е повишена честота на съдови тромботични събития (СТС) при пациенти, получаващи ESA (вж. точка 4.4).

### Списък на нежеланите реакции в табличен вид

От общо 3 417 участници в 25 рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания или проучвания контролирани със стандартни грижи, общият профил на безопасност на епоетин алфа е оценен при 2 094 участници с анемия. Включени са 228 лекувани с епоетин алфа пациенти с ХБН в рамките на 4 проучвания за хронична бъбречна недостатъчност (2 проучвания преди диализа [N = 131 пациенти с експозиция с ХБН] и 2 при диализа [N = 97 пациенти с експозиция с ХБН]; 1 404 онкологично болни пациенти с експозиция от 16 проучвания при анемия, дължаща се на химиотерапия; 147 пациенти с експозиция от 2 проучвания за автоложно кръводаряване; 213 пациенти с експозиция от 1 проучване на периперативния период и 102 пациенти с експозиция в 2 проучвания на МДС. Нежеланите лекарствени реакции, съобщени от  $\leq 1$  % от пациентите, лекувани с епоетин алфа в тези проучвания, са показани в таблицата по-долу.

Оценка на честотата: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ); много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органна класификация (SOC) по MedDRA	Нежелана реакция (ниво на предпочитан термин)	Честота
Нарушения на кръвта и лимфната система	Чиста аплазия на еритроцитите <sup>3</sup> , тромбоцитемия	Редки
Нарушения на метаболизма и храненето	Хиперкалиемия <sup>1</sup>	Нечести
Нарушения на имунната система	Свръхчувствителност <sup>3</sup>	Нечести
	Анафилактична реакция <sup>3</sup>	Редки
Нарушения на нервната система	Главоболие	Чести
	Конвулсия	Нечести
Съдови нарушения	Хипертония, венозна и артериална тромбоза <sup>2</sup>	Чести
	Хипертонична криза <sup>3</sup>	С неизвестна честота
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Кашлица	Чести
	Конгестия на дихателните пътища	Нечести
Стомашно-чревни нарушения	Диария, гадене, повръщане	Много чести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив	Чести
	Уртикария <sup>3</sup>	Нечести
	Ангионевротичен едем <sup>3</sup>	С неизвестна честота
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Артралгия, болка в костите, миалгия, болка в крайниците	Чести
Вродени, фамилни и генетични нарушения	Остра порфирия <sup>3</sup>	Редки
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Пирексия	Много чести
	Втрисане, грипоподобно заболяване, реакция на мястото на инжектиране, периферни отоци	Чести
	Липса на ефект от лекарствения продукт <sup>3</sup>	С неизвестна честота
Изследвания	Положителен резултат за антитела срещу еритропоетин	Редки

<sup>1</sup> Често при диализа

<sup>2</sup> Включва артериални и венозни летални и нелетални събития, като например дълбока венозна тромбоза, белодробна емболия, тромбоза на ретината, артериална тромбоза (включително инфаркт на миокарда), мозъчносъдови инциденти (включително мозъчен инфаркт и мозъчен кръвоизлив), преходни исхемични атаки, тромбоза на шънта (включително оборудване за диализа) и тромбоза в артериовенозни шънтови аневризми

<sup>3</sup> Разгледани в подточката по-долу и/или в точка 4.4.

#### Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

Има съобщения за реакции на свръхчувствителност, включително случаи на обрив (включително уртикария), анафилактични реакции и ангионевротичен оток (вж. точка 4.4).

Също така, по време на лечение с епоетин алфа са се развили хипертонични кризи с енцефалопатия и гърчове, които са наложили незабавна лекарска помощ и интензивно лечение при пациенти, които преди това са били с нормално или ниско кръвно налягане. Особено внимание трябва да се обърне на внезапното пробуждащо мигреноподобно главоболие като възможен предупредителен сигнал (вж. точка 4.4).

Тежки кожни нежелани реакции (SCARs), включително синдром на Stevens-Johnson (SJS) и токсична епидермална некролиза (TEN), които могат да бъдат животозастрашаващи или да доведат до летален изход, са съобщавани във връзка с лечението с епоетин (вж. точка 4.4).

Има много редки съобщения за антитяло-медирана чиста аплазия на еритроцитите (при < 1/10 000 случая на пациентогодина) след лечение с продължителност месеци до години с епоетин алфа (вж. точка 4.4). Съобщени са повече случаи при подкожния (s.c.) път на въвеждане в сравнение с интравенозния (i.v.) път.

#### Лечение на възрастни пациенти с МДС с нисък или междинен – I риск

В рандомизираното, двойносляпо, плацебо-контролирано, многоцентрово проучване 4 (4,7 %) участници са получили СТС (внезапна смърт, исхемичен инсулт, емболия и флебит). Всички СТС са възникнали в стратата на епоетин алфа през първите 24 седмици на проучването. Три от събитията са потвърдени СТС, а в останалия случай (внезапна смърт) не е потвърдено тромбоемболично събитие. Двама от участниците са имали значителни рискови фактори (предсърдно мъждене, сърдечна недостатъчност и тромбофлебит).

#### Педиатрична популация с хронична бъбречна недостатъчност на хемодиализа

Експозицията на педиатрични пациенти с хронична бъбречна недостатъчност на хемодиализа при клинични проучвания и от постмаркетинговия опит е ограничена. При тази популация няма съобщения за специфични нежелани реакции за педиатричната популация, които да не са споменати по-рано в таблицата по-горе, или такива, които да не са в съответствие с подлежащото заболяване.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

## **4.9 Предозиране**

Терапевтичните граници на епоетин алфа са много широки. Предозирането на епоетин алфа може да предизвика ефекти, които са продължение на фармакологичните ефекти на хормона. Ако се установи прекомерно високо ниво на хемоглобина, може да се извърши флеботомия. Трябва да се осигури допълнително поддържащо лечение според нуждите.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: антианемични, еритропоетин, АТС код: B03XA01.

Ероетин alfa HEXAL е биологично подобен лекарствен продукт. Подробна информация е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

#### Механизъм на действие

Еритропоетинът (ЕПО) е гликопротеинов хормон, произвеждан основно от бъбреците в отговор на хипоксия и е ключовият регулатор на производството на еритроцити (RBC). ЕПО участва във всички фази на еритроидното развитие и основният му ефект е на нивото на еритроидните прекурсори. След като ЕПО се свърже към неговия повърхностно-клетъчен рецептор, той активира сигнални трансдукционни пътища, които пречат на апоптозата и стимулира пролиферацията на еритроидни клетки.

Рекомбинантният човешки ЕПО (епоетин алфа), експресиран в клетки от яйчници на китайски хамстер, има последователност от 165 аминокиселини, идентична с тази на човешкия уринарен ЕПО; двата са неразличими на базата на функционални анализи. Апаратната молекулна маса на еритропоетина е 32 000 до 40 000 далтона.

Еритропоетинът представлява растежен фактор, който стимулира главно образуването на червени кръвни клетки. Еритропоетиновите рецептори може да са експресирани на повърхността на различни туморни клетки.

### Фармакодинамични ефекти

#### Здрави доброволци

След еднократни дози (20 000 до 160 000 IU подкожно) епоетин алфа е наблюдаван дозозависим отговор за изследваните фармакодинамични маркери, включително: ретикулоцити, еритроцити (RBC) и хемоглобин. Наблюдава се определен профил „концентрация-време“ с пик и връщане до изходното ниво за промените в процента на ретикулоцитите. По-слабо изразен профил се наблюдава за еритроцитите (RBC) и хемоглобина. Като цяло, всички фармакодинамични маркери нарастват линейно с дозата, като достигат максимален отговор при най-високите дозови нива.

Допълнителни фармакодинамични проучвания изследват 40 000 IU веднъж седмично в сравнение със 150 IU/kg 3 пъти седмично. Въпреки разликите в профила „концентрация-време“ фармакодинамичният отговор (измерен чрез промените в процента ретикулоцити, хемоглобин и общ брой еритроцити (RBC)) е сходен между тези дозови режими. Допълнителни проучвания сравняват схема с 40 000 IU епоетин алфа веднъж седмично с приложение на дози в интервала от 80 000 до 120 000 IU на всеки две седмици подкожно. Като цяло, въз основа на резултатите от тези фармакодинамични проучвания при здрави индивиди, дозовият режим с 40 000 IU веднъж седмично изглежда по-ефективен за производство на еритроцити (RBC), в сравнение със схемите на приложение веднъж на всеки две седмици, въпреки наблюдаваното сходство в производството на ретикулоцитите при дозовите режими с приложение веднъж седмично и на всеки две седмици.

#### Хронична бъбречна недостатъчност

Установено е, че епоетин алфа стимулира еритропоезата при анемични пациенти с ХБН, включително пациенти на диализа и пациенти преди диализа. Първото доказателство за отговор към епоетин алфа е увеличаване на броя на ретикулоцитите в рамките на 10 дни, последвано от увеличение в броя на еритроцитите, хемоглобина и хематокрита, обикновено в рамките на 2-6 седмици. Отговорът на хемоглобина варира при отделните пациенти и може да бъде повлиян от запасите от желязо и наличието на съпътстващи заболявания.

#### Анемия, индуцирана от химиотерапия

Установено е, че епоетин алфа, прилаган 3 пъти седмично или веднъж седмично увеличава хемоглобина и намалява необходимостта от трансфузия след първия месец от терапията при онкологично болни пациенти с анемия, подложени на химиотерапия.

В едно проучване, сравняващо дозовите режими със 150 IU/kg 3 пъти седмично и 40 000 IU веднъж седмично при здрави индивиди и онкологично болни пациенти с анемия, времевите профили на промените в процента ретикулоцити, хемоглобин и общ брой еритроцити са били сходни между двата дозови режима, както при здрави индивиди, така и при онкологично болни пациенти с анемия. AUC на съответните фармакодинамични параметри са сходни между дозовите режими със 150 IU/kg 3 пъти седмично и 40 000 IU веднъж седмично при здрави индивиди и при онкологично болни пациенти с анемия.

#### Възрастни хирургични пациенти в програма за предварително депониране на автоложна кръв

Доказано е, че епоетин алфа стимулира производството на еритроцити за увеличаване на количеството взета автоложна кръв, както и за ограничаване на спада на хемоглобина при възрастни пациенти, планирани за голяма елективна операция, при които не се очаква

предварително да депонират техните периперативни нужди от кръв изцяло. Най-големите ефекти се наблюдават при пациенти с нисък хемоглобин ( $\geq 13$  g/dl).

#### Лечение на възрастни пациенти, планирани за голяма елективна ортопедична операция

При пациенти, планирани за голяма елективна ортопедична операция със стойности на хемоглобина преди лечението  $> 10$  до  $\geq 13$  g/dl, е установено, че епоетин алфа понижава риска от получаване на алогенни хемотрансфузии и ускорява еритроидното възстановяване (повишаване нивата на хемоглобина, нивата на хематокрита и броя на ретикулоцитите).

#### Клинична ефикасност и безопасност

##### Хронична бъбречна недостатъчност

Епоетин алфа е проучван в клинични изпитвания при възрастни пациенти с анемия и ХБН, включително пациенти на хемодиализа и преди хемодиализа, за лечение на анемията и поддържане на хематокрита в рамките на таргетния диапазон на концентрациите от 30 до 36 %.

При клинични изпитвания с начални дози от 50 до 150 IU/kg три пъти седмично, приблизително 95 % от всички участници отговарят с клинично значимо повишаване на хематокрита. След приблизително два месеца на терапия, почти всички участници са били независими от трансфузии. Щом като е бил постигнат таргетният хематокрит, поддържащата доза е определена индивидуално за всеки пациент.

В трите най-големи клинични изпитвания, проведени при възрастни участници на диализа, средната поддържащата доза, необходима за поддържане на хематокрита между 30 до 36 % е била приблизително 75 IU/kg, прилагани 3 пъти седмично.

При едно двойносляпо, плацебо-контролирано, многоцентрово проучване на качеството на живот при участници с ХБН на хемодиализа, клинично и статистически значимо подобрене се наблюдава при участниците, лекувани с епоетин алфа в сравнение с стратата на плацебо при измерване на умора, физически симптоми, взаимоотношения и депресия (Въпросник за бъбречни заболявания - Kidney Disease Questionnaire) след шест месеца лечение. Участниците от стратата на лечение с епоетин алфа са били включени и в едно открито разширено проучване, което показва подобрене на качеството им на живот, което се запазва в продължение на още 12 месеца.

##### Възрастни пациенти с бъбречна недостатъчност, които още не са подложени на диализа

В клинични проучвания, проведени при участници с ХБН, които не са на диализа и се лекуват с епоетин алфа, средната продължителност на лечението е била почти пет месеца. Тези участници са отговорили на терапията с епоетин алфа по начин, подобен на този, наблюдаван при участници на диализа. Участници с ХБН, които не са на диализа показват дозозависимо и устойчиво повишаване на хематокрита, когато епоетин алфа се прилага или интравенозно, или подкожно. Подобни повишения на хематокрита са наблюдавани при приложение на епоетин алфа и по двата начина на приложение. Освен това има данни, че дози епоетин алфа от 75 до 150 IU/kg седмично поддържат хематокрита от 36 до 38 % за до шест месеца.

В 2 проучвания с удължен интервал на приложение на епоетин алфа (3 пъти седмично, веднъж седмично, веднъж на всеки 2 седмици и веднъж на всеки 4 седмици) някои участници с по-дълги интервали на дозиране не поддържат достатъчни нива на хемоглобина и са достигнали до дефинираните от протокола нива на хемоглобина за прекратяване на участието им в проучването (0 % в стратата с дозиране веднъж седмично, 3,7 % в стратата с дозиране веднъж на всеки 2 седмици, и 3,3 % в стратата с дозиране веднъж на всеки 4 седмици).

Едно рандомизирано проспективно изпитване оценява 1 432 участници с анемия и хронична бъбречна недостатъчност, които не са на диализа. На участниците е било назначено лечение с епоетин алфа, имащо за цел поддържане на ниво на хемоглобина от 13,5 g/dl (по-високо от препоръчителното ниво на концентрация на хемоглобина) или 11,3 g/dl. Сериозно

сърдечносъдово събитие (смърт, инфаркт на миокарда, инсулт или хоспитализация поради застойна сърдечна недостатъчност) е настъпило сред 125 (18 %) от 715 участници в стратата с по-висок хемоглобин в сравнение с 97 (14 %) от 717 участници в стратата с по-нисък хемоглобин (коефициент на риска [hazard ratio – HR] 1,3; 95 % ДИ: 1,0; 1,7,  $p = 0,03$ ).

Провеждани са сборни *post hoc* анализи на клинични проучвания на ESA при участници с хронична бъбречна недостатъчност (които са на диализа, които не са на диализа, при участници с диабет и без диабет). Наблюдава се тенденция към оценки за повишен риск от смъртност по всякакви причини, сърдечносъдови и мозъчносъдови събития, свързани с по-високи кумулативни дози ESA, независимо от наличието или липсата на диабет или диализа (вж. точка 4.2 и точка 4.4).

#### Лечение на пациенти с анемия, индуцирана от химиотерапия

Епоетин алфа е проучван в клинични изпитвания при възрастни онкологично болни участници с анемия, с лимфоидни и солидни тумори, и при участници на различни схеми на химиотерапия, включително съдържащи платина и не-съдържащи платина схеми. При тези изпитвания е установено, че епоетин алфа, прилаган 3 пъти седмично и веднъж седмично увеличава хемоглобина и намалява необходимостта от трансфузия след първия месец от терапията при онкологично болни участници с анемия. В някои проучвания, двойносляпата фаза е била последвана от отворена фаза, по време на която всички участници са получавали епоетин алфа и е наблюдавано поддържане на ефекта.

Наличните данни предполагат, че участници с хематологични злокачествени заболявания и солидни тумори отговарят еднакво на терапията с епоетин алфа, и че участниците със или без туморна инфилтрация на костния мозък отговарят еднакво на терапията с епоетин алфа. При изпитванията с провеждане на химиотерапия, сравнителният интензитет на химиотерапия в групите на лечение с епоетин алфа и плацебо се демонстрира от сходна площ под кривата неутрофили/време при участниците, лекувани с епоетин алфа и участниците, лекувани с плацебо, както и от сходен дял участници в групите, лекувани с епоетин алфа и групите, лекувани с плацебо, със спад в абсолютния брой на неутрофилите под 1 000 и 500 клетки/ $\mu\text{l}$ .

В проспективно, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване, проведено при 375 участници с анемия с различни немиелоидни малигнени процеси, получаващи не-платинова химиотерапия е наблюдавано значимо намаление на свързаните с анемията последствия (напр. умора, намалена енергия и намалена активност), измерени чрез следните инструменти и скали: Функционална оценка на лечението на анемията при онкологично болни участници (Functional Assessment of Cancer Therapy-Anaemia (FACT-An)) обща скала, FACT-An скала за уморяемост и Онкологична линейна аналогова скала (Cancer Linear Analogue Scale (CLAS)). Две други по-малки, рандомизирани, плацебо контролирани проучвания не успяват да покажат значимо подобряване на параметрите за качеството на живот, съответно, по EORTC-QLQ-C30 скалата или CLAS скалата.

Преживяемостта и прогресията на тумора са изпитвани при пет големи контролирани проучвания, обхващащи общо 2 833 участници, от които четири са двойнослепи плацебо контролирани и едно – открито проучване. В проучванията са включени или участници, лекувани с химиотерапия (две проучвания), или са използвани популации участници, при които не са показани ESA: анемия при участници с ракови заболявания, които не са на лечение с химиотерапия и участници с неоплазми в областта на главата и шията, подложени на лъчелечение. Желаното ниво на концентрацията на хемоглобина при две от проучванията е  $> 13 \text{ g/dl}$  ( $8,1 \text{ mmol/l}$ ); при останалите три проучвания -  $12$  до  $14 \text{ g/dl}$  ( $7,5$  до  $8,7 \text{ mmol/l}$ ). При откритото проучване не е установена разлика по отношение на общата преживяемост между участниците, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин и контролите. При четирите плацебо контролирани проучвания коефициентът на риск за общата преживяемост варира между  $1,25$  и  $2,47$  в полза на контролите. Тези проучвания показват стабилна, необяснена, статистически значима свръх смъртност при участници с анемия, свързана с различни често срещани ракови заболявания, които получават човешки еритропоетин в сравнение с контролите. Крайният резултат за обща преживяемост при проучванията не може да бъде

обяснен задоволително с разликите в честотата на тромбоза и свързаните усложнения между участниците, получавали рекомбинантен човешки еритропоетин, и тези от контролната група.

Извършен е също така анализ на данните на ниво пациент при повече от 13 900 онкологично болни (на химиотерапия, лъчетерапия, химиолъчетерапия или без лечение), които са били включени в 53 контролирани клинични проучвания с няколко различни епоетина. Мета-анализът на данните за общата преживяемост дава оценка на коефициента на риск 1,06 в полза на контролите (95 % ДИ: 1,00, 1,12; 53 проучвания и 13 933 участници), а при онкологично болните, които получават химиотерапия, коефициентът на риск за общата преживяемост е 1,04 (95 % ДИ: 0,97, 1,11; 38 изпитвания и 10 441 участници). Мета-анализите също така показват и значимо повишен относителен риск за тромбоемболични събития при онкологично болните, които получават рекомбинантен човешки еритропоетин (вж. точка 4.4).

Проведено е рандомизирано, открито, многоцентрово проучване при 2 098 жени с анемия и метастатичен карцином на гърдата, които са получили първа линия или втора линия химиотерапия. Това е неинфериорно проучване, предвидено да изключи 15 % повишение на риска от прогресия на тумора или смърт при епоетин алфа плюс стандартни грижи, в сравнение само със стандартни грижи. Към датата на заключение на клиничните данни медианата на преживяемост без прогресия (PFS), според оценката на изследователя за прогресия на заболяването, е 7,4 месеца във всяко рамо (HR 1,09, 95 % ДИ: 0,99; 1,20), което показва, че целта на проучването не е постигната. На значително по-малко участници са направени трансфузии на еритроцити (RBC) в рамото на епоетин алфа плюс стандартни грижи (5,8 % спрямо 11,4 %); значително повече участници обаче са имали съдови тромботични събития в рамото на епоетин алфа плюс стандартни грижи (2,8 % спрямо 1,4 %). При окончателния анализ е имало съобщения за 1 653 смъртни случая. Медианата на общата преживяемост в групата на епоетин алфа плюс стандартни грижи е 17,8 месеца, в сравнение със 18,0 месеца в групата само със стандартни грижи (HR 1,07, 95 % ДИ: 0,97; 1,18). Медианата на времето до прогресия (TTP) въз основа на определената от изследователя прогресия на заболяването (PD) е 7,5 месеца в групата на епоетин алфа плюс стандартни грижи и 7,5 месеца в групата само със стандартни грижи (HR 1,099, 95 % ДИ: 0,998; 1,210). Медианата на TTP въз основа на определената от Независимата комисия за преглед (Independent Review Committee, IRC) PD е 8,0 месеца в групата на епоетин алфа плюс стандартни грижи и 8,3 месеца в групата само със стандартни грижи (HR 1,033, 95 % ДИ: 0,924; 1,156).

#### Програма за предварително депониране на автоложна кръв

Ефектът на епоетин алфа за улесняване на процедурата за автоложно кръводаряване при пациенти с нисък хематокрит ( $\geq 39$  % и без подлежаща анемия поради железен дефицит), които са планирани за голяма ортопедична операция, е оценен в двойносляпо, плацебо-контролирано проучване, проведено при 204 участници, и единносляпо, плацебо-контролирано проучване при 55 участници.

В двойносляпото проучване, участниците са лекувани с епоетин алфа 600 IU/kg или плацебо, интравенозно, веднъж дневно, на всеки 3 до 4 дни, в продължение на 3 седмици (общо 6 дози). Като цяло, участниците, лекувани с епоетин алфа са били в състояние да депонират предварително значително повече единици кръв (4,5 единици) в сравнение с участниците, лекувани с плацебо (3,0 единици).

В единносляпото проучване, участниците са лекувани с епоетин алфа 300 IU/kg или 600 IU/kg, или плацебо, интравенозно, веднъж дневно, на всеки 3 до 4 дни, в продължение на 3 седмици (общо 6 дози). участниците, лекувани с епоетин алфа също са били в състояние да депонират предварително значително повече единици кръв (епоетин алфа 300 IU/kg = 4,4 единици; епоетин алфа 600 IU/kg = 4,7 единици) в сравнение с участниците, лекуваните с плацебо (2,9 единици).

Терапията с епоетин алфа е намалила риска от излагане на алогенна кръв с 50 % в сравнение с участници, които не получават епоетин алфа.



### Голяма елективна ортопедична операция

Ефектът на епоетин алфа (300 IU/kg или 100 IU/kg) върху експозицията на алогенно кръвопреливане е оценен в плацебо-контролирано, двойносляпо клинично изпитване при възрастни участници без железен дефицит, планирани за голяма елективна ортопедична операция на тазобедрена или колянна става. Епоетин алфа е бил прилаган подкожно в продължение на 10 дни преди операцията, в деня на операцията и в продължение на четири дни след операцията. участниците са стратифицирани според техния изходен хемоглобин ( $\geq 10$  g/dl,  $> 10$  до  $\geq 13$  g/dl и  $> 13$  g/dl).

Епоетин алфа 300 IU/kg, намалява значително риска от алогенно кръвопреливане при участници с хемоглобин преди лечението  $> 10$  до  $\geq 13$  g/dl. Шестнадесет процента от участниците на лечение с епоетин алфа 300 IU/kg, 23 % от тези на лечение с епоетин алфа 100 IU/kg и 45 % от участниците, лекувани с плацебо, са имали нужда от кръвопреливане.

Едно открито, паралелно групово изпитване при възрастни участници без железен дефицит, с хемоглобин преди лечението  $\leq 10$  до  $\geq 13$  g/dl, планирани за голяма ортопедична операция на тазобедрена или колянна става, сравнява епоетин алфа 300 IU/kg, подкожно, ежедневно, в продължение на 10 дни преди операцията, в деня на операцията и в продължение на четири дни след операцията с епоетин алфа 600 IU/kg, подкожно, веднъж седмично, в продължение на 3 седмици преди операцията и в деня на операцията.

От момента преди началото на лечението до момента преди оперативната интервенция, средното повишение на хемоглобина в стратата на лечение с 600 IU/kg седмично (1,44 g/dl) е два пъти по-високо от това, наблюдавано в стратата на лечение с 300 IU/kg дневно (0,73 g/dl). Средните нива на хемоглобина са били сходни за двете групи на лечение в хода на целия следоперативен период.

Еритропоетичният отговор, наблюдаван в двете групи на лечение е довел до сходни честоти на трансфузия (16 % в стратата с 600 IU/kg седмично и 20 % в стратата с 300 IU/kg дневно).

### Лечение на възрастни пациенти с МДС с нисък или междинен – 1 риск

В рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано, многоцентрово проучване е оценена ефикасността и безопасността на епоетин алфа при възрастни участници с анемия и МДС с нисък или междинен – 1 риск.

При скрининга участниците са стратифицирани по ниво на серумен еритропоетин (сЕПО) и наличие на предишни трансфузии. В таблицата по-долу са показани ключовите изходни характеристики за стратата  $< 200$  mU/ml.

### **Изходни характеристики на участниците със сЕПО $< 200$ mU/ml при скрининга**

Общо (N) <sup>б</sup>	Рандомизирани	
	Епоетин алфа	Плацебо
	85 <sup>а</sup>	45
сЕПО при скрининга $< 200$ mU/ml (N)	71	39
Хемоглобин (g/l)		
N	71	39
Средна стойност	92,1 (8,57)	92,1 (8,51)
Медиана	94,0	96,0
Граници	(71, 109)	(69, 105)
95 % ДИ за средната стойност	(90,1, 94,1)	(89,3, 94,9)
Преишни трансфузии		
N	71	39
Да	31 (43,7 %)	17 (43,6 %)
≤ 2 единици еритроцитна маса	16 (51,6 %)	9 (52,9 %)
> 2 и ≤ 4 единици	14 (45,2 %)	8 (47,1 %)

**Изходни характеристики на участниците със сЕПО < 200 mU/ml при скрининга**  
Рандомизирани

	Рандомизирани	
еритроцитна маса		
> 4 единици еритроцитна маса	1 (3,2 %)	0
Не	40 (56,3 %)	22 (56,4 %)

<sup>a</sup> при един пациент са липсвали данни за сЕПО

<sup>b</sup> в стратата  $\geq 200$  mU/ml е имало 13 участници в стратата на епоетин алфа и 6 участници в стратата на плацебо

Еритроидният отговор е определен по критериите на Международната работна група (International Working Group, IWG) за 2006 г. като увеличаване на хемоглобина с  $\geq 1,5$  g/dl спрямо изходното ниво или намаляване на прелетите единици еритроцитна маса с абсолютен брой поне 4 единици на всеки 8 седмици в сравнение с 8-те седмици преди изходното ниво и продължителност на отговора поне 8 седмици.

По време на първите 24 седмици от проучването е показан еритроиден отговор при 27/85 (31,8 %) участници в стратата на епоетин алфа в сравнение с 2/45 (4,4 %) участници в стратата на плацебо ( $p < 0,001$ ). Всички участници с отговор са били в стратата със сЕПО < 200 mU/ml по време на скрининга. В тази страта 20/40 (50 %) участници без предишни трансфузии са показали еритроиден отговор през първите 24 седмици в сравнение със 7/31 (22,6 %) участници с предишни трансфузии (двама участници с предишна трансфузия са достигнали първичната крайна точка въз основа на намаляване на прелетите единици еритроцитна маса с абсолютен брой поне 4 единици на всеки 8 седмици в сравнение с 8-те седмици преди изходното ниво).

Медианата на времето от изходното ниво до първата трансфузия е била статистически значимо по-дълго в стратата на епоетин алфа в сравнение с стратата на плацебо (49 спрямо 37 дни;  $p = 0,046$ ). След 4 седмици лечение времето до първата трансфузия допълнително се е увеличило в стратата на епоетин алфа (142 спрямо 50 дни,  $p = 0,007$ ). Процентът на участниците с трансфузия в стратата на епоетин алфа е намалял от 51,8 % в 8-те седмици преди изходното ниво до 24,7 % между седмици 16 и 24 в сравнение с стратата на плацебо, където е имало повишаване на честотата на трансфузии от 48,9 % до 54,1 % за същите периоди от време.

### Педиатрична популация

#### Хронична бъбречна недостатъчност

Епоетин алфа е оценен при едно отворено, нерандомизирано, с открит дозов интервал клинично проучване, с продължителност 52 седмици, при педиатрични участници с ХБН, подложени на хемодиализа. Средната възраст на включените участници е била 11,6 години (диапазон 0,5 до 20,1 години).

Епоетин алфа е бил прилаган в доза 75 IU/kg/седмица, интравенозно, в 2 или 3 разделени дози след диализа, титриран със стъпка от 75 IU/kg/седмица през интервали от 4 седмици (до максимум 300 IU/kg/седмица), за да се постигне повишаване на хемоглобина от 1 g/dl/месец. Желаният диапазон на концентрациите на хемоглобина е 9,6 до 11,2 g/dl. Осемдесет и един процента от участниците са постигнали нивото на концентрация на хемоглобина. Средното време до постигане на целта е било 11 седмици, а средната доза при постигане на целта е била 150 IU/kg/седмица. От участниците, постигнали целта, 90 % са били на дозов режим 3 пъти седмично.

След 52 седмици, 57 % от участниците са останали в проучването, като са получавали средна доза от 200 IU/kg/седмица.

Клиничните данни при подкожно приложение при деца са ограничени. В 5 малки, открити, неконтролирани проучвания (броят на участниците е бил в диапазона 9-22, общо  $N = 72$ )

епоетин алфа е прилаган подкожно при деца при начални дози 100 IU/kg/седмица до 150 IU/kg/седмица с възможност за повишаване до 300 IU/kg/седмица. В тези проучвания повечето участници са били преди диализа (N = 44), 27 участници са били на перитонеална диализа, а 2 са били на хемодиализа, като възрастта е била в диапазона от 4 месеца до 17 години. Като цяло, тези проучвания имат методологични ограничения, но лечението е било свързано с положителни тенденции към по-високи нива на хемоглобина. Няма съобщения за неочаквани нежелани събития (вж. точка 4.2).

#### Анемия, индуцирана от химиотерапия

Епоетин алфа 600 IU/kg (прилаган интравенозно или подкожно веднъж седмично) е оценен в едно рандомизирано, двойнослепо, плацебо-контролирано, 16-седмично проучване и в едно рандомизирано, контролирано, открито, 20-седмично проучване при педиатрични участници с анемия, получаващи миелосупресивна химиотерапия за лечение на различни немиелоидни злокачествени заболявания при деца.

В 16-седмичното проучване (n = 222), при участниците, лекувани с епоетин алфа, не е имало статистически значим ефект върху съобщените от пациента или съобщените от родителя оценки по Въпросника за качеството на живот при педиатрични участници (Paediatric Quality of Life Inventory) или Модула за рак (Cancer Module), в сравнение с участниците на плацебо (първична крайна точка за ефикасност). В допълнение, не е имало статистическа разлика по отношение на процента участници, нуждаещи се от трансфузия на еритроцитна маса (pRBC), между стратата на епоетин алфа и стратата на плацебо.

В 20-седмичното проучване (n = 225) не е наблюдавана значителна разлика в първичната крайна точка за ефикасност, т.е. процентът участници, нуждаещи се от трансфузия на еритроцити (RBC) след Ден 28 (62 % от участниците на епоетин алфа спрямо 69 % от участниците на стандартна терапия).

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### Абсорбция

След подкожно инжектиране серумните нива на епоетин алфа достигат пик между 12 и 18 часа след приложение на дозата. Не се наблюдава кумулиране след многократно приложение на доза от 600 IU/kg, подкожно, веднъж седмично.

Абсолютната бионаличност на епоетин алфа за подкожно приложение е приблизително 20 % при здрави индивиди.

### Разпределение

Средният обем на разпределение след интравенозни дози от 50 и 100 IU/kg при здрави индивиди е бил 49,3 ml/kg. След интравенозно приложение на епоетин алфа при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, обемът на разпределение варира от 57-107 ml/kg, съответно след приложение на еднократна доза (12 IU/kg) до 42-64 ml/kg след многократно приложение (48-192 IU/kg). По този начин обемът на разпределение е малко по-голям от плазмения обем.

### Елиминиране

Полуживотът на епоетин алфа след многократно интравенозно приложение е приблизително 4 часа при здрави индивиди.

Полуживотът при подкожно приложение се определя, че е приблизително 24 часа при здрави индивиди.

Средният клирънс (CL/F) за дозови режими със 150 IU/kg 3 пъти седмично и 40 000 IU веднъж седмично при здрави индивиди е съответно 31,2 и 12,6 ml/час/kg. Средният CL/F за дозови режими със 150 IU/kg 3 пъти седмично и 40 000 IU веднъж седмично при онкологично болни пациенти с анемия е съответно 45,8 и 11,3 ml/час/kg. При повечето онкологично болни

пациенти с анемия, получаващи циклична химиотерапия, CL/F е по-нисък след подкожно приложение на дози от 40 000 IU веднъж седмично и 150 IU/kg 3 пъти седмично в сравнение със стойностите при здрави индивиди.

#### Линейност/нелинейност

При здрави индивиди се наблюдава пропорционално на дозата повишение на серумните концентрации на епоетин алфа след интравенозно приложение на 150 и 300 IU/kg 3 пъти седмично. Приложението на еднократни дози епоетин алфа от 300 до 2 400 IU/kg, подкожно, води до линейна зависимост между средната  $C_{max}$  и дозата, и между средната AUC и дозата. При здрави индивиди се наблюдава обратна връзка между привидния клирънс и дозата.

При проучвания, насочени към удължаване на интервала на приложение (40 000 IU веднъж седмично и 80 000, 100 000 и 120 000 IU през две седмици) е наблюдавана линейна, но не пропорционална на дозата връзка между средната  $C_{max}$  и дозата, и между средната AUC и дозата в състояние на равновесие.

#### Връзки фармакокинетика-фармакодинамика

Епоетин алфа показва дозозависим ефект върху хематологичните показатели, който не зависи от начина на приложение.

#### Педиатрична популация

Съобщава се за полуживот от приблизително 6,2 до 8,7 часа при педиатрични пациенти с хронична бъбречна недостатъчност след интравенозно приложение на многократни дози епоетин алфа. Оказва се, че фармакокинетичният профил на епоетин алфа при деца и юноши е сходен с този при възрастни.

Фармакокинетичните данни при новородени са ограничени.

Едно проучване при 7 недоносени новородени с много ниско тегло при раждане и 10 здрави възрастни, при които е прилаган интравенозно еритропоетин, показва, че обемът на разпределение е приблизително 1,5 до 2 пъти по-висок при недоносените новородени, отколкото при здравите възрастни, а клирънсът е приблизително 3 пъти по-висок при недоносените новородени, отколкото при здравите възрастни.

#### Бъбречно увреждане

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност полуживотът на приложения интравенозно епоетин алфа е леко удължен, приблизително 5 часа, в сравнение със здрави индивиди.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

При токсикологични проучвания с многократни дози върху кучета и плъхове, но не и върху маймуни, приложението на епоетин алфа е свързано със субклинична костномозъчна фиброза. Костномозъчната фиброза е познато усложнение при хронична бъбречна недостатъчност при хора и може да бъде свързано с вторичен хиперпаратиреоидизъм или с неизвестни фактори. Честотата на костномозъчна фиброза не се е повишила при проучване при участници на хемодиализа, които са лекувани с епоетин алфа в продължение на 3 години, в сравнение със съответстваща контролна група участници на хемодиализа, които не са лекувани с епоетин алфа.

Епоетин алфа не индуцира бактериални генни мутации (Ames тест), хромозомни аберации в клетъчна култура от бозайници, микронуклеи при мишки или генни мутации в локуса HGPRT.

Не са провеждани дългосрочни изпитвания за канцерогенност. Противоречиви литературни съобщения, базирани на *in vitro* находки от човешки туморни проби предполагат, че еритропоетините могат да имат някаква роля в туморната пролиферация. Не е сигурно дали това има някакво значение в клинична ситуация.

В клетъчни култури от човешки костномозъчни клетки, епоетин алфа стимулира еритропоезата специфично и не повлиява левкопоезата. Не са били забелязани цитотоксични ефекти на епоетин алфа върху костномозъчните клетки.

При проучвания върху животни, епоетин алфа показва намаляване на телесното тегло на фетуса, забавяне на процеса на осификация и повишаване на феталната смъртност, когато е прилаган седмично в дози, приблизително 20 пъти над препоръчителната седмична доза при хора. Тези изменения се обясняват като вторични, вследствие намаляване на телесното тегло на майките, и значимостта за хората е неизвестна с оглед на терапевтичните дозови нива.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Натриев дихидрогенфосфат дихидрат  
Динатриев фосфат дихидрат  
Натриев хлорид  
Глицин  
Полисорбат 80  
Вода за инжекции  
Хлороводородна киселина (за корекция на рН)  
Натриев хидроксид (за корекция на рН)

### **6.2 Несъвместимости**

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

### **6.3 Срок на годност**

2 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява и транспортира в хладилник (2°C до 8°C). Този температурен интервал трябва да се поддържа стриктно до приложение на продукта на пациента.

При амбулаторна употреба продуктът може да бъде изваден от хладилника, без да се поставя отново в него, за максимален период от 3 дни, при температура не по-висока от 25°C.

Ако лекарството не се използва до края на този период, то трябва да се изхвърли.

Да не се замразява или разклаща.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Предварително напълнени спринцовки (стъкло тип I), със или без предпазител за иглата, с бутало (гума с тefлоново покритие), запечатани в блистер.

Ероетин алфа HEXAL 1 000 IU/0,5 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Всяка спринцовка съдържа 0,5 ml инжекционен разтвор.

Опаковки от 1 или 6 спринцовки.

Ероетин алфа HEXAL 2 000 IU/1 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Всяка спринцовка съдържа 1 ml инжекционен разтвор.

Опаковки от 1 или 6 спринцовки.

Ероетин алфа HEXAL 3 000 IU/0,3 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Всяка спринцовка съдържа 0,3 ml инжекционен разтвор.  
Опаковки от 1 или 6 спринцовки.

Ероетин алфа HEXAL 4 000 IU/0,4 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Всяка спринцовка съдържа 0,4 ml инжекционен разтвор.  
Опаковки от 1 или 6 спринцовки.

Ероетин алфа HEXAL 5 000 IU/0,5 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Всяка спринцовка съдържа 0,5 ml инжекционен разтвор.  
Опаковки от 1 или 6 спринцовки.

Ероетин алфа HEXAL 6 000 IU/0,6 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Всяка спринцовка съдържа 0,6 ml инжекционен разтвор.  
Опаковки от 1 или 6 спринцовки.

Ероетин алфа HEXAL 7 000 IU/0,7 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Всяка спринцовка съдържа 0,7 ml инжекционен разтвор.  
Опаковки от 1 или 6 спринцовки.

Ероетин алфа HEXAL 8 000 IU/0,8 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Всяка спринцовка съдържа 0,8 ml инжекционен разтвор.  
Опаковки от 1 или 6 спринцовки.

Ероетин алфа HEXAL 9 000 IU/0,9 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Всяка спринцовка съдържа 0,9 ml инжекционен разтвор.  
Опаковки от 1 или 6 спринцовки.

Ероетин алфа HEXAL 10 000 IU/1 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Всяка спринцовка съдържа 1 ml инжекционен разтвор.  
Опаковки от 1 или 6 спринцовки.

Ероетин алфа HEXAL 20 000 IU/0,5 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Всяка спринцовка съдържа 0,5 ml инжекционен разтвор.  
Опаковки от 1, 4 или 6 спринцовки.

Ероетин алфа HEXAL 30 000 IU/0,75 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Всяка спринцовка съдържа 0,75 ml инжекционен разтвор.  
Опаковки от 1, 4 или 6 спринцовки.

Ероетин алфа HEXAL 40 000 IU/1 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Всяка спринцовка съдържа 1 ml инжекционен разтвор.  
Опаковки от 1, 4 или 6 спринцовки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Ероетин алфа HEXAL не трябва да се използва и трябва да се изхвърли

- ако течността е оцветена или в нея се виждат плуващи частици.
- ако е нарушена целостта на опаковката.
- ако знаете или подозирате, че случайно е бил замразен или
- ако хладилникът е бил в неизправност.

Предварително напълнените спринцовки са готови за употреба (вж. точка 4.2). Предварително напълнената спринцовка не трябва да се разклаща. Върху спринцовките има изпъкнало релефно градуиране с цел да може да се използва част от количеството, ако се наложи. Всеки пръстен от градуирането отговаря на обем от 0,1 ml. Продуктът е само за еднократна употреба. От всяка спринцовка използвайте само по една доза Ероетин алфа HEXAL, като изхвърляте нежеланото количество разтвор преди инжектиране.

### Използване на предварително напълнена спринцовка с предпазител за иглата

Предпазителят покрива иглата след инжектирането, за да се избегнат наранявания от убождане. Той не влияе на нормалното функциониране на спринцовката. Натискайте буталото бавно и равномерно до инжектиране на цялата доза и до края на хода на буталото. Отстранете спринцовката от пациента, като поддържате натиска върху буталото. Предпазителят ще покрие иглата при отпускането на буталото.

### Използване на предварително напълнена спринцовка без предпазител за иглата

Приложете дозата според стандартния протокол.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Hexal AG  
Industriestr. 25  
D-83607 Holzkirchen  
Германия

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Ероетин алфа HEXAL 1 000 IU/0,5 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

EU/1/07/411/001

EU/1/07/411/002

EU/1/07/411/027

EU/1/07/411/028

Ероетин алфа HEXAL 2 000 IU/1 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

EU/1/07/411/003

EU/1/07/411/004

EU/1/07/411/029

EU/1/07/411/030

Ероетин алфа HEXAL 3 000 IU/0,3 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка  
EU/1/07/411/005  
EU/1/07/411/006  
EU/1/07/411/031  
EU/1/07/411/032

Ероетин алфа HEXAL 4 000 IU/0,4 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка  
EU/1/07/411/007  
EU/1/07/411/008  
EU/1/07/411/033  
EU/1/07/411/034

Ероетин алфа HEXAL 5 000 IU/0,5 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка  
EU/1/07/411/009  
EU/1/07/411/010  
EU/1/07/411/035  
EU/1/07/411/036

Ероетин алфа HEXAL 6 000 IU/0,6 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка  
EU/1/07/411/011  
EU/1/07/411/012  
EU/1/07/411/037  
EU/1/07/411/038

Ероетин алфа HEXAL 7 000 IU/0,7 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка  
EU/1/07/411/017  
EU/1/07/411/018  
EU/1/07/411/039  
EU/1/07/411/040

Ероетин алфа HEXAL 8 000 IU/0,8 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка  
EU/1/07/411/013  
EU/1/07/411/014  
EU/1/07/411/041  
EU/1/07/411/042

Ероетин алфа HEXAL 9 000 IU/0,9 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка  
EU/1/07/411/019  
EU/1/07/411/020  
EU/1/07/411/043  
EU/1/07/411/044

Ероетин алфа HEXAL 10 000 IU/1 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка  
EU/1/07/411/015  
EU/1/07/411/016  
EU/1/07/411/045  
EU/1/07/411/046



Ероетин алфа HEXAL 20 000 IU/0,5 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

EU/1/07/411/021

EU/1/07/411/022

EU/1/07/411/047

EU/1/07/411/053

EU/1/07/411/048

Ероетин алфа HEXAL 30 000 IU/0,75 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

EU/1/07/411/023

EU/1/07/411/024

EU/1/07/411/049

EU/1/07/411/054

EU/1/07/411/050

Ероетин алфа HEXAL 40 000 IU/1 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

EU/1/07/411/025

EU/1/07/411/026

EU/1/07/411/051

EU/1/07/411/055

EU/1/07/411/052

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 28 август 2007 г.

Дата на последно подновяване: 18 юни 2012 г.

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

## **A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

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

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Sandoz GmbH  
Biochemiestr. 10  
A-6336 Langkampfen  
Австрия

## **B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

## **B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПУР трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Ероетин алфа HEXAL 1 000 IU/0,5 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Епоетин алфа

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

1 предварително напълнена спринцовка от 0,5 ml съдържа 1 000 международни единици (IU) еквивалентни на 8,4 микрограма епоетин алфа.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: натриев дихидрогенфосфат дихидрат, динатриев фосфат дихидрат, натриев хлорид, глицин, полисорбат 80, хлороводородна киселина (за коригиране на рН), натриев хидроксид (за коригиране на рН) и вода за инжекции.

За допълнителна информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка.

1 предварително напълнена спринцовка от 0,5 ml

6 предварително напълнени спринцовки от 0,5 ml

1 предварително напълнена спринцовка от 0,5 ml с предпазител за иглата

6 предварително напълнени спринцовки от 0,5 ml с предпазител за иглата

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

За подкожно и интравенозно приложение.

Преди употреба прочетете листовката.

Не разклащайте.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява и транспортира в хладилник (2°C-8°C).  
Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Hexal AG, Industriestr. 25, D-83607 Holzkirchen, Германия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ****15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Epoetin alfa HEXAL 1 000 IU/0,5 ml

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:



**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ/СПРИНЦОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Ероетин алфа HEXAL 1 000 IU/0,5 ml инжекция

Епоетин алфа  
i.v./s.c.

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

**6. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Ероетин алфа HEXAL 2 000 IU/1 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Епоетин алфа

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

1 предварително напълнена спринцовка от 1 ml съдържа 2 000 международни единици (IU) еквивалентни на 16,8 микрограма епоетин алфа.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: натриев дихидрогенфосфат дихидрат, динатриев фосфат дихидрат, натриев хлорид, глицин, полисорбат 80, хлороводородна киселина (за коригиране на рН), натриев хидроксид (за коригиране на рН) и вода за инжекции.

За допълнителна информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка.

1 предварително напълнена спринцовка от 1 ml

6 предварително напълнени спринцовки от 1 ml

1 предварително напълнена спринцовка от 1 ml с предпазител за иглата

6 предварително напълнени спринцовки от 1 ml с предпазител за иглата

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

За подкожно и интравенозно приложение.

Преди употреба прочетете листовката.

Не разклащайте.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява и транспортира в хладилник (2°C-8°C).  
Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Hexal AG, Industriestr. 25, D-83607 Holzkirchen, Германия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ****15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Epoetin alfa HEXAL 2 000 IU/1 ml

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ/СПРИНЦОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Ероетин алфа HEXAL 2 000 IU/1 ml инжекция

Епоетин алфа  
i.v./s.c.

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

**6. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Ероетин алфа HEXAL 3 000 IU/0,3 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Епоетин алфа

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

1 предварително напълнена спринцовка от 0,3 ml съдържа 3 000 международни единици (IU) еквивалентни на 25,2 микрограма епоетин алфа.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: натриев дихидрогенфосфат дихидрат, динатриев фосфат дихидрат, натриев хлорид, глицин, полисорбат 80, хлороводородна киселина (за коригиране на рН), натриев хидроксид (за коригиране на рН) и вода за инжекции.

За допълнителна информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка.

1 предварително напълнена спринцовка от 0,3 ml

6 предварително напълнени спринцовки от 0,3 ml

1 предварително напълнена спринцовка от 0,3 ml с предпазител за иглата

6 предварително напълнени спринцовки от 0,3 ml с предпазител за иглата

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

За подкожно и интравенозно приложение.

Преди употреба прочетете листовката.

Не разклащайте.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява и транспортира в хладилник (2°C-8°C).  
Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Hexal AG, Industriestr. 25, D-83607 Holzkirchen, Германия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Epoetin alfa HEXAL 3 000 IU/0,3 ml

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:



**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ/СПРИНЦОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Ероетин алфа HEXAL 3 000 IU/0,3 ml инжекция

Епоетин алфа  
i.v./s.c.

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

**6. ДРУГО**



**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Ероетин алфа HEXAL 4 000 IU/0,4 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Епоетин алфа

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

1 предварително напълнена спринцовка от 0,4 ml съдържа 4 000 международни единици (IU) еквивалентни на 33,6 микрограма епоетин алфа.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: натриев дихидрогенфосфат дихидрат, динатриев фосфат дихидрат, натриев хлорид, глицин, полисорбат 80, хлороводородна киселина (за коригиране на рН), натриев хидроксид (за коригиране на рН) и вода за инжекции.

За допълнителна информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка.

1 предварително напълнена спринцовка от 0,4 ml

6 предварително напълнени спринцовки от 0,4 ml

1 предварително напълнена спринцовка от 0,4 ml с предпазител за иглата

6 предварително напълнени спринцовки от 0,4 ml с предпазител за иглата

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

За подкожно и интравенозно приложение.

Преди употреба прочетете листовката.

Не разклащайте.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява и транспортира в хладилник (2°C-8°C).  
Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Hexal AG, Industriestr. 25, D-83607 Holzkirchen, Германия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Epoetin alfa HEXAL 4 000 IU/0,4 ml

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:



**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ/СПРИНЦОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Ероетин алфа HEXAL 4 000 IU/0,4 ml инжекция

Ероетин алфа  
i.v./s.c.

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

**6. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Ероетин алфа HEXAL 5 000 IU/0,5 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Епоетин алфа

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

1 предварително напълнена спринцовка от 0,5 ml съдържа 5 000 международни единици (IU) еквивалентни на 42,0 микрограма епоетин алфа.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: натриев дихидрогенфосфат дихидрат, динатриев фосфат дихидрат, натриев хлорид, глицин, полисорбат 80, хлороводородна киселина (за коригиране на рН), натриев хидроксид (за коригиране на рН) и вода за инжекции.

За допълнителна информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка.

1 предварително напълнена спринцовка от 0,5 ml

6 предварително напълнени спринцовки от 0,5 ml

1 предварително напълнена спринцовка от 0,5 ml с предпазител за иглата

6 предварително напълнени спринцовки от 0,5 ml с предпазител за иглата

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

За подкожно и интравенозно приложение.

Преди употреба прочетете листовката.

Не разклащайте.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява и транспортира в хладилник (2°C-8°C).  
Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Hexal AG, Industriestr. 25, D-83607 Holzkirchen, Германия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ****15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Epoetin alfa HEXAL 5 000 IU/0,5 ml

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:



**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ/СПРИНЦОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Ероетин алфа HEXAL 5 000 IU/0,5 ml инжекция

Епоетин алфа  
i.v./s.c.

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

**6. ДРУГО**



**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Ероетин алфа HEXAL 6 000 IU/0,6 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Епоетин алфа

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

1 предварително напълнена спринцовка от 0,6 ml съдържа 6 000 международни единици (IU) еквивалентни на 50,4 микрограма епоетин алфа.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: натриев дихидрогенфосфат дихидрат, динатриев фосфат дихидрат, натриев хлорид, глицин, полисорбат 80, хлороводородна киселина (за коригиране на рН), натриев хидроксид (за коригиране на рН) и вода за инжекции.

За допълнителна информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка.

1 предварително напълнена спринцовка от 0,6 ml

6 предварително напълнени спринцовки от 0,6 ml

1 предварително напълнена спринцовка от 0,6 ml с предпазител за иглата

6 предварително напълнени спринцовки от 0,6 ml с предпазител за иглата

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

За подкожно и интравенозно приложение.

Преди употреба прочетете листовката.

Не разклащайте.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява и транспортира в хладилник (2°C-8°C).  
Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Hexal AG, Industriestr. 25, D-83607 Holzkirchen, Германия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ****15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Epoetin alfa HEXAL 6 000 IU/0,6 ml

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:



**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ/СПРИНЦОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Ероетин алфа HEXAL 6 000 IU/0,6 ml инжекция

Епоетин алфа  
i.v./s.c.

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

**6. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Ероетин алфа HEXAL 7 000 IU/0,7 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Епоетин алфа

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

1 предварително напълнена спринцовка от 0,7 ml съдържа 7 000 международни единици (IU) еквивалентни на 58,8 микрограма епоетин алфа.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: натриев дихидрогенфосфат дихидрат, динатриев фосфат дихидрат, натриев хлорид, глицин, полисорбат 80, хлороводородна киселина (за коригиране на рН), натриев хидроксид (за коригиране на рН) и вода за инжекции.

За допълнителна информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка.

1 предварително напълнена спринцовка от 0,7 ml

6 предварително напълнени спринцовки от 0,7 ml

1 предварително напълнена спринцовка от 0,7 ml с предпазител за иглата

6 предварително напълнени спринцовки от 0,7 ml с предпазител за иглата

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

За подкожно и интравенозно приложение.

Преди употреба прочетете листовката.

Не разклащайте.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява и транспортира в хладилник (2°C-8°C).  
Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Hexal AG, Industriestr. 25, D-83607 Holzkirchen, Германия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ****15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Epoetin alfa HEXAL 7 000 IU/0,7 ml

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:



**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ/СПРИНЦОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Ероетин алфа HEXAL 7 000 IU/0,7 ml инжекция

Епоетин алфа  
i.v./s.c.

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

**6. ДРУГО**



**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Ероетин алфа HEXAL 8 000 IU/0,8 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Епоетин алфа

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

1 предварително напълнена спринцовка от 0,8 ml съдържа 8 000 международни единици (IU) еквивалентни на 67,2 микрограма епоетин алфа.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: натриев дихидрогенфосфат дихидрат, динатриев фосфат дихидрат, натриев хлорид, глицин, полисорбат 80, хлороводородна киселина (за коригиране на рН), натриев хидроксид (за коригиране на рН) и вода за инжекции.

За допълнителна информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка.

1 предварително напълнена спринцовка от 0,8 ml

6 предварително напълнени спринцовки от 0,8 ml

1 предварително напълнена спринцовка от 0,8 ml с предпазител за иглата

6 предварително напълнени спринцовки от 0,8 ml с предпазител за иглата

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

За подкожно и интравенозно приложение.

Преди употреба прочетете листовката.

Не разклащайте.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява и транспортира в хладилник (2°C-8°C).  
Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Hexal AG, Industriestr. 25, D-83607 Holzkirchen, Германия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Epoetin alfa HEXAL 8 000 IU/0,8 ml

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ/СПРИНЦОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Ероетин алфа HEXAL 8 000 IU/0,8 ml инжекция

Епоетин алфа  
i.v./s.c.

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

**6. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Ероетин алфа HEXAL 9 000 IU/0,9 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Епоетин алфа

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

1 предварително напълнена спринцовка от 0,9 ml съдържа 9 000 международни единици (IU) еквивалентни на 75,6 микрограма епоетин алфа.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: натриев дихидрогенфосфат дихидрат, динатриев фосфат дихидрат, натриев хлорид, глицин, полисорбат 80, хлороводородна киселина (за коригиране на рН), натриев хидроксид (за коригиране на рН) и вода за инжекции.

За допълнителна информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка.

1 предварително напълнена спринцовка от 0,9 ml

6 предварително напълнени спринцовки от 0,9 ml

1 предварително напълнена спринцовка от 0,9 ml с предпазител за иглата

6 предварително напълнени спринцовки от 0,9 ml с предпазител за иглата

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

За подкожно и интравенозно приложение.

Преди употреба прочетете листовката.

Не разклащайте.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява и транспортира в хладилник (2°C-8°C).  
Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Hexal AG, Industriestr. 25, D-83607 Holzkirchen, Германия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ****15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Epoetin alfa HEXAL 9 000 IU/0,9 ml

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:



**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ/СПРИНЦОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Ероетин алфа HEXAL 9 000 IU/0,9 ml инжекция

Епоетин алфа  
i.v./s.c.

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

**6. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Ероетин алфа HEXAL 10 000 IU/1 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Епоетин алфа

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

1 предварително напълнена спринцовка от 1 ml съдържа 10 000 международни единици (IU) еквивалентни на 84,0 микрограма епоетин алфа.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: натриев дихидрогенфосфат дихидрат, динатриев фосфат дихидрат, натриев хлорид, глицин, полисорбат 80, хлороводородна киселина (за коригиране на рН), натриев хидроксид (за коригиране на рН) и вода за инжекции.

За допълнителна информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка.

1 предварително напълнена спринцовка от 1 ml

6 предварително напълнени спринцовки от 1 ml

1 предварително напълнена спринцовка от 1 ml с предпазител за иглата

6 предварително напълнени спринцовки от 1 ml с предпазител за иглата

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

За подкожно и интравенозно приложение.

Преди употреба прочетете листовката.

Не разклащайте.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:



**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява и транспортира в хладилник (2°C-8°C).  
Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Hexal AG, Industriestr. 25, D-83607 Holzkirchen, Германия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ****15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Epoetin alfa HEXAL 10 000 IU/1 ml

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:



**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ/СПРИНЦОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Ероетин алфа HEXAL 10 000 IU/1 ml инжекция

Епоетин алфа  
i.v./s.c.

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

**6. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Ероетин алфа HEXAL 20 000 IU/0,5 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Епоетин алфа

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

1 предварително напълнена спринцовка от 0,5 ml съдържа 20 000 международни единици (IU), еквивалентни на 168,0 микрограма епоетин алфа.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: натриев дихидрогенфосфат дихидрат, динатриев фосфат дихидрат, натриев хлорид, глицин, полисорбат 80, хлороводородна киселина (за коригиране на рН), натриев хидроксид (за коригиране на рН) и вода за инжекции.

За допълнителна информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка.

1 предварително напълнена спринцовка от 0,5 ml

6 предварително напълнени спринцовки от 0,5 ml

1 предварително напълнена спринцовка от 0,5 ml с предпазител за иглата

4 предварително напълнени спринцовки от 0,5 ml с предпазител за иглата

6 предварително напълнени спринцовки от 0,5 ml с предпазител за иглата

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

За подкожно и интравенозно приложение.

Преди употреба прочетете листовката.

Не разклащайте.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява и транспортира в хладилник (2°C-8°C).  
Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Hexal AG, Industriestr. 25, D-83607 Holzkirchen, Германия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ****15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Epoetin alfa HEXAL 20 000 IU/0,5 ml

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:



**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ/СПРИНЦОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Ероетин алфа HEXAL 20 000 IU/0,5 ml инжекция

Епоетин алфа  
i.v./s.c.

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

**6. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Ероетин алфа HEXAL 30 000 IU/0,75 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Епоетин алфа

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

1 предварително напълнена спринцовка от 0,75 ml съдържа 30 000 международни единици (IU) еквивалентни на 252,0 микрограма епоетин алфа.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: натриев дихидрогенфосфат дихидрат, динатриев фосфат дихидрат, натриев хлорид, глицин, полисорбат 80, хлороводородна киселина (за коригиране на рН), натриев хидроксид (за коригиране на рН) и вода за инжекции.

За допълнителна информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка.

1 предварително напълнена спринцовка от 0,75 ml

6 предварително напълнени спринцовки от 0,75 ml

1 предварително напълнена спринцовка от 0,75 ml с предпазител за иглата

4 предварително напълнени спринцовки от 0,75 ml с предпазител за иглата

6 предварително напълнени спринцовки от 0,75 ml с предпазител за иглата

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

За подкожно и интравенозно приложение.

Преди употреба прочетете листовката.

Не разклащайте.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**



Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява и транспортира в хладилник (2°C-8°C).  
Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Hexal AG, Industriestr. 25, D-83607 Holzkirchen, Германия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Epoetin alfa HEXAL 30 000 IU/0,75 ml

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАНИИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ/СПРИНЦОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Епоетин алфа HEXAL 30 000 IU/0,75 ml инжекция

Епоетин алфа

i.v./s.c.

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

**6. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Ероетин алфа HEXAL 40 000 IU/1 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Епоетин алфа

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

1 предварително напълнена спринцовка от 1 ml съдържа 40 000 международни единици (IU) еквивалентни на 336,0 микрограма епоетин алфа.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: натриев дихидрогенфосфат дихидрат, динатриев фосфат дихидрат, натриев хлорид, глицин, полисорбат 80, хлороводородна киселина (за коригиране на рН), натриев хидроксид (за коригиране на рН) и вода за инжекции.

За допълнителна информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка.

1 предварително напълнена спринцовка от 1 ml

6 предварително напълнени спринцовки от 1 ml

1 предварително напълнена спринцовка от 1 ml с предпазител за иглата

4 предварително напълнени спринцовки от 1 ml с предпазител за иглата

6 предварително напълнени спринцовки от 1 ml с предпазител за иглата

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

За подкожно и интравенозно приложение.

Преди употреба прочетете листовката.

Не разклащайте.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява и транспортира в хладилник (2°C-8°C).  
Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Hexal AG, Industriestr. 25, D-83607 Holzkirchen, Германия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Epoetin alfa HEXAL 40 000 IU/1 ml

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАНИИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ/СПРИНЦОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Ероетин алфа HEXAL 40 000 IU/1 ml инжекция

Ероетин алфа

i.v./s.c.

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

**6. ДРУГО**

## **Б. ЛИСТОВКА**



### Листовка: информация за пациента

**Ероетин алфа HEXAL 1 000 IU/0,5 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка**

**Ероетин алфа HEXAL 2 000 IU/1 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка**

**Ероетин алфа HEXAL 3 000 IU/0,3 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка**

**Ероетин алфа HEXAL 4 000 IU/0,4 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка**

**Ероетин алфа HEXAL 5 000 IU/0,5 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка**

**Ероетин алфа HEXAL 6 000 IU/0,6 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка**

**Ероетин алфа HEXAL 7 000 IU/0,7 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка**

**Ероетин алфа HEXAL 8 000 IU/0,8 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка**

**Ероетин алфа HEXAL 9 000 IU/0,9 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка**

**Ероетин алфа HEXAL 10 000 IU/1 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка**

**Ероетин алфа HEXAL 20 000 IU/0,5 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка**

**Ероетин алфа HEXAL 30 000 IU/0,75 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка**

**Ероетин алфа HEXAL 40 000 IU/1 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка**

Ероетин алфа (Ероетин алфа)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите както Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### **Какво съдържа тази листовка**

1. Какво представлява Ероетин алфа HEXAL и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Ероетин алфа HEXAL

3. Как да използвате Epoetin alfa HEXAL
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Epoetin alfa HEXAL
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

## **1. Какво представлява Epoetin alfa HEXAL и за какво се използва**

Epoetin alfa HEXAL съдържа активното вещество епоетин алфа, белтък, който стимулира костния мозък да образува повече червени кръвни клетки, които носят хемоглобин (вещество, което пренася кислород). Епоетин алфа е копие на човешкия белтък еритропоетин и действа по същия начин.

### **Epoetin alfa HEXAL се използва за лечение на симптоматична анемия, причинена от бъбречно заболяване:**

- при деца на хемодиализа
- при възрастни на хемодиализа или перитонеална диализа,
- при възрастни с тежка анемия, които все още не са на хемодиализа.

Ако имате бъбречно заболяване е възможно да имате недостиг на червени кръвни клетки, ако бъбреците Ви не произвеждат достатъчно количество еритропоетин (необходим за продукцията на червени кръвни клетки). Epoetin alfa HEXAL се предписва за стимулиране на костния Ви мозък да произвежда повече червени кръвни клетки.

**Epoetin alfa HEXAL се използва за лечение на анемия при възрастни, получаващи химиотерапия** срещу солидни тумори, злокачествен лимфом или мултиплен миелом (рак на костния мозък), които може да имат нужда от кръвопреливане. Epoetin alfa HEXAL може да намали нуждата от кръвопреливане при тези пациенти.

**Epoetin alfa HEXAL се използва при възрастни с умерена анемия, които депонират част от своята кръв преди операция**, така че тя да може да им бъде обратно прелята по време на или след операцията. Тъй като Epoetin alfa HEXAL стимулира продукцията на червени кръвни клетки, е възможно лекарите да изтеглят повече кръв от тези пациенти.

**Epoetin alfa HEXAL се използва при възрастни с умерена анемия, на които предстои голяма ортопедична операция** (например операции за смяна на тазобедрена или колянна стави) с цел намаляване на потенциалната нужда от кръвопреливане.

**Epoetin alfa HEXAL се използва за лечение на анемия при възрастни с нарушение на костния мозък, което причинява сериозно нарушение в образуването на кръвни клетки (миелодиспластични синдроми).** Epoetin alfa HEXAL може да намали нуждата от кръвопреливане.

## **2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Epoetin alfa HEXAL**

### **Не използвайте Epoetin alfa HEXAL:**

- ако сте алергични към епоетин алфа или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б);
- ако Ви е поставена диагноза придобита (чиста) аплазия на еритроцитите (костният мозък не е в състояние да образува достатъчно червени кръвни клетки) след предходно лечение с други продукти, които стимулират продукцията на червени кръвни клетки (включително Epoetin alfa HEXAL). Вижте точка 4;
- ако имате високо кръвно налягане, което не е успешно контролирано с лекарства;

- с цел стимулиране на продукцията на собствени червени кръвни клетки (за да могат лекарите да вземат повече кръв от Вас), **ако не можете да получите преливане на собствена кръв** по време на или след хирургична интервенция.
  - **ако трябва да бъдете подложени на голяма елективна ортопедична операция** (като смяна на тазобедрена или колянна става) и:
    - имате тежко сърдечно заболяване
    - имате тежки нарушения на вените и артериите
    - наскоро сте имали сърдечен инфаркт или удар
    - не можете да приемате лекарства за разреждане на кръвта
- Възможно е Eроetin alfa HEXAL да не е подходящ за Вас. Моля, обсъдете това с Вашия лекар. Когато са на лечение с Eроetin alfa HEXAL, някои хора имат нужда от лекарства за намаляване на риска от образуване на съсиреци. **Ако не можете да приемате лекарства, предпазващи от образуване на кръвни съсиреци, не трябва да приемате Eроetin alfa HEXAL.**

### **Предупреждения и предпазни мерки:**

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате Eроetin alfa HEXAL.

**Eроetin alfa HEXAL и други продукти, които стимулират продукцията на червени кръвни клетки (еритроцити) могат да повишат риска от развитие на кръвни съсиреци при всички пациенти. Възможно е този риск да бъде по-висок, ако имате други рискови фактори** за развитие на кръвни съсиреци (*например, ако сте имали кръвен съсирек в миналото или сте с наднормено тегло, имате диабет, имате сърдечно заболяване или сте обездвижени за дълго време в резултат на операция или заболяване*). Моля информирайте Вашия лекар, ако имате някое от тези състояния. Вашият лекар ще Ви помогне да решите дали Eроetin alfa HEXAL е подходящ за Вас.

**Важно е да информирате Вашия лекар**, ако някое от следните се отнася до Вас. Възможно е все пак да използвате Eроetin alfa HEXAL, но първо обсъдете това с Вашия лекар.

**Ако знаете, че страдате или сте страдали от:**

- **високо кръвно налягане;**
- **епилептични припадъци или гърчове;**
- **чернодробно заболяване;**
- **анемия поради други причини;**
- **порфирия (рядко заболяване на кръвта).**

**Ако имате раково заболяване**, трябва да знаете, че продуктите, които стимулират продукцията на червени кръвни клетки (като Eроetin alfa HEXAL) може да действат като растежен фактор и по тази причина на теория могат да повлияят върху развитието на раковото заболяване.

**В зависимост от индивидуалното Ви състояние е възможно да е за предпочитане да Ви се прелее кръв. Моля обсъдете това с Вашия лекар.**

**Ако сте пациент с хепатит С и получавате интерферон и рибавирин**, трябва да обсъдите това с Вашия лекар, тъй като комбинация на епоетин алфа с интерферон и рибавирин е довеждала в редки случаи до загуба на ефект и развитие на заболяване, наречено придобита (чиста) аплазия на еритроцитите, тежка форма на анемия. Eроetin alfa HEXAL не е одобрен за лечение на анемия, свързана с хепатит С.

**Ако сте пациент с хронична бъбречна недостатъчност**, и особено ако не отговаряте правилно на лечението с Eроetin alfa HEXAL, Вашият лекар ще провери Вашата доза Eроetin alfa HEXAL, тъй като, ако не отговаряте на лечението, многократното повишаване на дозата

Ероетин алфа HEXAL може да повиши риска от проблеми със сърцето или кръвоносните съдове и би могло да повиши риска от миокарден инфаркт, инсулт и смърт.

**Ако имате раково заболяване**, трябва да знаете, че употребата на Ероетин алфа HEXAL може да бъде свързана с по-кратка преживяемост и по-висока честота на смъртни случаи при пациенти с рак на главата и шията, и метастатичен рак на гърдата, които получават химиотерапия.

**Обърнете специално внимание при употребата на други продукти, които стимулират продукцията на червени кръвни клетки:**

Ероетин алфа HEXAL принадлежи към групата продукти, които стимулират продукцията на червени кръвни клетки подобно на човешкия еритропоетин. Вашият медицински специалист винаги ще записва точно кой продукт използвате. Ако Ви бъде дадено друго лекарство от същата група, различно от Ероетин алфа HEXAL, по време на лечението Ви, говорете за това с Вашия лекар или фармацевт преди да го използвате.

**Обърнете специално внимание при Ероетин алфа HEXAL:**

Съобщават се сериозни кожни реакции, включително синдром на Стивънс-Джонсън и токсична епидермална некролиза, свързани с лечението с епоетин.

Синдром на Стивънс-Джонсън и токсична епидермална некролиза могат да се проявят първоначално като червеникави, подобни на мишена петна или кръгли плаки, често с мехури в средата. Също така могат да се появят язви на устата, гърлото, носа, гениталиите и очите (червени и подути очи). Тези сериозни кожни обриви често са предшествани от треска и/или грипopodobни симптоми. Обривите могат да се развият до белене на обширни участъци от кожата и животозастрашаващи усложнения.

Ако се развие сериозен обрив или друг от тези кожни симптоми, спрете да приемате Ероетин алфа HEXAL и се свържете с Вашия лекар, или незабавно потърсете медицинска помощ.

**Други лекарства и Ероетин алфа HEXAL**

Информирайте Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

**Ако приемате лекарство, наречено циклоспорин** (използва се напр. след трансплантация на бъбрек), по време на лечението с Ероетин алфа HEXAL, Вашият лекар може да назначи специални кръвни изследвания за определяне на нивата на циклоспорин.

**Добавки, съдържащи желязо, и други кръвни стимуланти** могат да увеличат ефективността на Ероетин алфа HEXAL. Вашият лекар ще реши дали е подходящо за Вас да ги приемате.

**Ако посещавате болница, клиника или семеен лекар**, информирайте ги, че сте на лечение с Ероетин алфа HEXAL. То може да повлияе на други лечения или на резултатите от изследвания.

**Бременност и кърмене**

**Важно е да информирате Вашия лекар**, ако някое от следните се отнася до Вас. Възможно е все пак да използвате Ероетин алфа HEXAL, но първо обсъдете това с Вашия лекар:

- ако сте бременна или смятате, че може да сте бременна.
- ако кърмите.

**Ероетин алфа HEXAL съдържа натрий:**

Ероетин алфа HEXAL съдържа натрий, по-малко от 1 mmol (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

### 3. Как да използвате Epoetin alfa HEXAL

**Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар.** Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар.

**Вашият лекар е провел кръвни изследвания** и е преценил, че имате нужда от Epoetin alfa HEXAL.

Epoetin alfa HEXAL може да се прилага чрез инжектиране:

- **или** във вена, или в система, която е включена във вена (интравенозно),
- **или** под кожата (подкожно).

Вашият лекар ще реши как трябва да се инжектира Epoetin alfa HEXAL. Обикновено инжекциите ще Ви бъдат прилагани от лекар, медицинска сестра или друг медицински специалист. Някои хора, в зависимост от това по каква причина се нуждаят от лечение с Epoetin alfa HEXAL, е възможно да се научат впоследствие да си поставят сами подкожни инжекции: вижте „Инструкции за самостоятелно оинжектиране на Epoetin alfa HEXAL“ в края на тази листовка.

Epoetin alfa HEXAL не трябва да се използва:

- след срока на годност, отбелязан върху етикета и външната опаковка,
- ако знаете или мислите, че може да е бил случайно замразен, или
- ако хладилникът е бил повреден.

Дозата Epoetin alfa HEXAL, която получавате, зависи от телесното Ви тегло в килограми. Причината за анемията Ви също представлява фактор за решението на Вашия лекар за правилната доза.

**Вашият лекар редовно ще проследява кръвното Ви налягане,** докато използвате Epoetin alfa HEXAL.

#### Пациенти с бъбречно заболяване

- Вашият лекар ще поддържа нивото на хемоглобина Ви между 10 и 12 g/dl, тъй като високо ниво на хемоглобина може да повиши риска от образуване на кръвни съсиреци и смърт. При деца нивото на хемоглобина трябва да бъде поддържано между 9,5 и 11 g/dl.
- **Обичайната начална доза** Epoetin alfa HEXAL за възрастни и деца е 50 международни единици (IU) на килограм (kg) телесно тегло, прилагани три пъти седмично. При пациенти на перитонеална диализа Epoetin alfa HEXAL може да се прилага два пъти седмично.
- При възрастни и деца Epoetin alfa HEXAL се прилага чрез инжектиране или във вена (интравенозно), или в система, която е включена във вена. Когато такъв достъп (чрез вена или система) отсъства, Вашият лекар може да реши, че Epoetin alfa HEXAL трябва да се инжектира под кожата (подкожно). Това включва пациенти на диализа и такива, които още не са подложени на диализа.
- Вашият лекар ще назначи редовни кръвни изследвания, за да следи как се повлиява анемията, и може да коригира дозата, обикновено не по-често от веднъж на всеки четири седмици. Трябва да се избягва повишаване на нивото на хемоглобина с повече от 2 g/dl за период от четири седмици.
- След като анемията е била коригирана, Вашият лекар ще продължи да проследява състоянието на кръвта Ви редовно. Дозата Ви и честотата на приложение на Epoetin alfa HEXAL могат да бъдат допълнително адаптирани, за да се поддържа Вашият отговор на лечението. Вашият лекар ще използва най-ниската ефективна доза, която да контролира симптомите на Вашата анемия.

- Ако не отговорят адекватно на лечението с Epoetin alfa HEXAL, Вашият лекар ще провери Вашата доза и ще Ви информира, дали се налага промяна на дозите на Epoetin alfa HEXAL.
- Ако сте с по-удължен дозов интервал (по-голям от веднъж седмично) на Epoetin alfa HEXAL, може да не поддържате достатъчни нива на хемоглобина и да имате нужда от повишаване на дозата или честотата на приложение на Epoetin alfa HEXAL.
- Възможно е да Ви бъдат дадени добавки, съдържащи желязо, преди и по време на лечението с Epoetin alfa HEXAL, за да стане то по-ефективно.
- Ако сте на диализно лечение, когато започнете лечение с Epoetin alfa HEXAL, възможно е да се наложи Вашият режим на диализа да бъде коригиран. Вашият лекар ще реши това.

### **Възрастни на химиотерапия**

- Възможно е Вашият лекар да започне лечение с Epoetin alfa HEXAL, ако хемоглобинът Ви е 10 g/dl или по-малко.
- Вашият лекар ще поддържа нивото на хемоглобина Ви между 10 и 12 g/dl, тъй като високо ниво на хемоглобин може да повиши риска за образуване на кръвни съсиреци и смърт.
- Началната доза е **или** 150 IU на килограм телесно тегло, приложени 3 пъти седмично, **или** 450 IU на килограм телесно тегло веднъж седмично.
- Epoetin alfa HEXAL се прилага чрез инжектиране под кожата.
- Вашият лекар ще назначи изследвания на кръвта и е възможно да коригира дозата в зависимост от това как анемията се повлиява от лечението с Epoetin alfa HEXAL.
- Възможно е да Ви бъдат дадени добавки, съдържащи желязо, преди и по време на лечението с Epoetin alfa HEXAL, за да стане то по-ефективно.
- Обикновено трябва да продължите лечението си с Epoetin alfa HEXAL в продължение на 1 месец след края на химиотерапията.

### **Възрастни, кръводаряващи собствената си кръв**

- **Обикновено дозата** е 600 IU на килограм телесно тегло два пъти седмично.
- Epoetin alfa HEXAL се прилага чрез инжектиране във вена веднага след като сте дали кръв 3 седмици преди операцията.
- Възможно е да Ви бъдат дадени добавки, съдържащи желязо, преди и по време на лечението с Epoetin alfa HEXAL, за да се увеличи ефективността му.

### **Възрастни, планирани за голяма ортопедична операция**

- **Препоръчителната доза** е 600 IU на килограм телесно тегло веднъж седмично.
- Epoetin alfa HEXAL се прилага чрез инжектиране под кожата всяка седмица в продължение на три седмици преди операцията и в деня на операцията.
- Ако има медицинска нужда да се скъси времето преди операцията, ще Ви бъде прилагана ежедневна доза от 300 IU/kg до максимум десет дни преди операцията, в деня на операцията и 4 дни непосредствено след това.
- Ако кръвните изследвания показват, че хемоглобинът Ви е прекалено висок преди операцията, лечението ще бъде прекратено.
- Възможно е да Ви бъдат дадени добавки, съдържащи желязо, преди и по време на лечението с Epoetin alfa HEXAL, за да стане то по-ефективно.

### **Възрастни с миелодиспластичен синдром**

- Възможно е Вашият лекар да започне лечение с Epoetin alfa HEXAL, ако хемоглобинът Ви е 10 g/dl или по-малко. Целта на лечението е да поддържа нивото на хемоглобина Ви между 10 и 12 g/dl, тъй като високо ниво на хемоглобин може да повиши риска за образуване на кръвни съсиреци и смърт.
- Epoetin alfa HEXAL се прилага чрез инжектиране под кожата.

- Началната доза е 450 U на килограм телесно тегло веднъж седмично.
- Вашият лекар ще назначи изследвания на кръвта и е възможно да коригира дозата в зависимост от това как анемията се повлиява от лечението с Epoetin alfa HEXAL.

### **Инструкции за самостоятелно инжектиране на Epoetin alfa HEXAL**

В началото на лечението обикновено Epoetin alfa HEXAL се инжектира от лекар или медицинска сестра. По-късно, Вашият лекар може да Ви предложи Вие или Вашият болногледач да се научите да си поставяте сами инжекцията Epoetin alfa HEXAL под кожата (*подкожно*).

- **Не правете опити да си поставите сами инжекцията, освен ако не сте били обучени за това от Вашия лекар или медицинска сестра.**
- **Винаги използвайте това лекарство точно както са Ви е казал Вашият лекар или медицинска сестра.**
- **Уверете се, че инжектирате само количеството течност, указано от Вашия лекар или медицинска сестра.**
- **Използвайте Epoetin alfa HEXAL само ако е бил съхраняван правилно – вижте точка 5, *Как да съхранявате Epoetin alfa HEXAL*.**
- **Преди употреба оставете спринцовката Epoetin alfa HEXAL да достигне стайна температура. Обикновено за това са необходими между 15 и 30 минути. Използвайте спринцовката в рамките на 3 дни след като сте я извадили от хладилника.**

**Прилагайте само по една доза Epoetin alfa HEXAL от всяка спринцовка.**

Ако Epoetin alfa HEXAL се инжектира под кожата (подкожно), инжектираното количество обикновено не е повече от един милилитър (1 ml) за едно инжектиране.

Epoetin alfa HEXAL се прилага самостоятелно и не трябва да се смесва с други инжекционни течности.

**Не разклащайте спринцовките Epoetin alfa HEXAL.** Продължително енергично разклащане може да увреди продукта. Ако продуктът е бил разклатен енергично, не го използвайте.

Инструкции за това как сами да си поставяте инжекцията Epoetin alfa HEXAL е поместена в края на тази листовка.

**Ако сте използвали повече от необходимата доза Epoetin alfa HEXAL**

Информирайте Вашия лекар или медицинска сестра незабавно, ако мислите, че е инжектиран твърде много Epoetin alfa HEXAL. Малко вероятно е да се получат нежелани реакции при предозиране на Epoetin alfa HEXAL.

**Ако сте пропуснали да използвате Epoetin alfa HEXAL**

Поставете следващата инжекция веднага щом се сетите за това. Ако остава по-малко от един ден до следващата инжекция, не прилагайте пропуснатата и продължете по нормалния си график. Не удвоявайте инжекциите, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

#### **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Уведомете незабавно Вашия лекар или медицинска сестра, ако забележите някоя от реакциите от следния списък.

#### Много чести нежелани реакции

Могат да засегнат повече от 1 на 10 души.

- Диария
- Неразположение в стомаха
- Повръщане
- Повишена температура
- Има съобщения за конгестия на дихателните пътища, като запушен нос и възпалено гърло, при пациенти с бъбречно заболяване, които все още не са на диализа.

#### Чести нежелани реакции

Могат да засегнат до 1 на 10 души.

- **Повишено кръвно налягане.** Главоболието, особено внезапното, остро мигренозно главоболие, усещането за обърканост или пристъпите могат да са признаци на внезапно повишаване на кръвното налягане. Това налага спешно лечение. Повишеното кръвно налягане може да изисква лечение с лекарства (или коригиране на схемата на лекарствата за кръвно налягане, които Вие вече приемате).
- **Съсиреци** (включително дълбока венозна тромбоза или емболия), които могат да налагат лечение по спешност. Като симптоми може да имате **гърдна болка, задух, както и болезнени отоци и зачервяване, обикновено по краката.**
- **Кашлица.**
- **Кожни обриви, които могат да се дължат на алергична реакция.**
- **Костни или мускулни болки.**
- **Грипоподобни симптоми** като главоболие, болки в ставите, усещане за слабост, втрисане, умора и замаяност. Те могат да са по-чести в началото на лечението. Ако получавате тези симптоми по време на инжектиране във вената, едно по-бавно приложение на инжекцията може да спомогне за избягването им в бъдеще.
- **Зачервяване, парене и болка на мястото на инжектиране.**
- **Подуване на глезените, ходилата или пръстите.**
- **Болка в ръцете или краката.**

#### Нечести нежелани реакции

Могат да засегнат до 1 на 100 души.

- **Високи нива на калий в кръвта,** което може да доведе до абнормен сърдечен ритъм (това е много често срещана нежелана реакция при пациенти на диализа).
- **Пристъпи.**
- **Запушване на носа или дихателните пътища.**
- **Алергична реакция.**
- **Копривна треска.**

#### Редки нежелани реакции

Могат да засегнат до 1 на 1 000 души.

- **Симптоми на придобита аплазия на еритроцитите (ПАЕ)**

ПАЕ означава, че костният мозък не произвежда достатъчно червени кръвни клетки. ПАЕ води до **остра и тежка анемия.** Симптомите са:

- **нетипична умора,**
- **усещане за замаяност,**
- **задух.**



Има много редки съобщения за ПАЕ, в повечето случаи при пациенти с бъбречно заболяване, след лечение с продължителност месеци до години с еритропоетин алфа и други средства, които стимулират образуването на червени кръвни клетки.

- Възможно е да настъпи повишение на броя на един вид малки кръвни клетки (наричани тромбоцити), които участват в образуването на съсиреци, особено в началото на лечението. Вашият лекар ще проведе изследвания за това.
- Тежка алергична реакция, която може да включва:
  - подуване на лицето, устните, устата, езика или гърлото;
  - затруднено преглъщане или дишане;
  - обрив със сърбеж (копривна треска).
- Проблем с кръвта, който може да причини болка, потъмняване на урината или повишена чувствителност на кожата към слънчевата светлина (порфирия).

Ако сте на лечение с хемодиализа:

- Възможно е в диализния шънт да се образуват **съсиреци** (тромбоза). Това е по-вероятно, ако имате ниско кръвно налягане или ако фистулата Ви е с усложнения.
- Възможно е да се образуват **съсиреци** и в хемодиализната Ви система. Вашият лекар може да реши да увеличи дозата Ви хепарин по време на диализата.

Съобщават се сериозни кожни обриви, включително синдром на Стивънс-Джонсън и токсична епидермална некролиза, свързани с лечението с епоетин. Те могат да се проявят като червеникави, подобни на мишена петна или кръгли плаки, често с мехури в средата, белене на кожата, язви на устата, гърлото, носа, гениталиите и очите и могат да бъдат предшествани от треска и грипоподобни симптоми. Прекратете употребата на Epoetin alfa HEXAL, ако развиете тези симптоми, и се свържете с Вашия лекар, или незабавно потърсете медицинска помощ. Вижте също точка 2.

**Уведомете незабавно Вашия лекар или медицинска сестра**, ако забележите някоя от тези реакции или ако забележите някакви други реакции по време на лечението Ви с Epoetin alfa HEXAL.

Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.

### Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

### 5. Как да съхранявате Epoetin alfa HEXAL

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета след „EXP“ и върху картонената опаковка след „Годен до“.
- Да се съхранява и транспортира в хладилник (2°C-8°C).

- Може да извадите Ероетин алфа HEXAL от хладилника и да го съхранявате на стайна температура (до 25°C) за не повече от 3 дни. След като спринцовката веднъж е извадена от хладилника и е достигнала стайна температура (до 25°C) трябва или да бъде използвана в рамките на 3 дни или да бъде изхвърлена.
- Да не се замразява или разклаща.
- Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Не използвайте това лекарство, ако забележите че:

- разтворът е бил случайно замразен или,
- хладилникът е бил в неизправност,
- течността е оцветена или ако виждате плуващи в нея частици,
- е нарушена целостта на опаковката.

**Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци.** Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## 6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### Какво съдържа Ероетин алфа HEXAL

- **Активното вещество е:** ероетин алфа (за количествата вижте следващата таблица).
- **Другите съставки са:** натриев хидрогенфосфат дихидрат, динатриев фосфат дихидрат, натриев хлорид, глицин, полисорбат 80, хлороводородна киселина (за корекция на рН), натриев хидроксид (за корекция на рН) и вода за инжекции.

### Как изглежда Ероетин алфа HEXAL и какво съдържа опаковката

Ероетин алфа HEXAL се предлага под формата на бистър, безцветен инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка. Спринцовките са запечатани в блистер.

Форма	Съответна форма като количество/обем за всяка концентрация	Количество ероетин алфа
Предварително напълнени спринцовки*	<u>2 000 IU/ml:</u>	
	1 000 IU/0,5 ml	8,4 микрограма
	2 000 IU/1 ml	16,8 микрограма
	<u>10 000 IU/ml:</u>	
	3 000 IU/0,3 ml	25,2 микрограма
	4 000 IU/0,4 ml	33,6 микрограма
	5 000 IU/0,5 ml	42,0 микрограма
	6 000 IU/0,6 ml	50,4 микрограма
	7 000 IU/0,7 ml	58,8 микрограма
	8 000 IU/0,8 ml	67,2 микрограма
	9 000 IU/0,9 ml	75,6 микрограма
	10 000 IU/1 ml	84,0 микрограма
	<u>40 000 IU/ml:</u>	
	20 000 IU/0,5 ml	168,0 микрограма
	30 000 IU/0,75 ml	252,0 микрограма
40 000 IU/1 ml	336,0 микрограма	

\*Видове опаковки: 1, 4 или 6 предварително напълнени спринцовки със или без предпазител за иглата.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## Притежател на разрешението за употреба

Hexal AG  
Industriestr. 25  
D-83607 Holzkirchen  
Германия

## Производител

Sandoz GmbH  
Biochemiestr. 10  
A-6336 Langkampfen  
Австрия

Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ/ГГГГ}.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

---

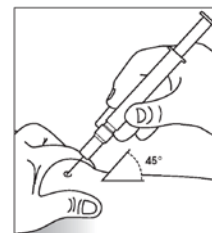
## Инструкции за самостоятелно инжектиране (само за пациенти със симптоматична анемия, причинена от бъбречно заболяване, за възрастни пациенти на химиотерапия, възрастни пациенти, планирани за ортопедична операция или възрастни пациенти с миелодиспластични синдроми)

Този раздел съдържа информация как сами да си поставите инжекция Eроetin alfa HEXAL. **Важно е да не се опитвате да си правите сами инжекция, преди да сте получили специално обучение от Вашия лекар или медицинска сестра.** Eроetin alfa HEXAL се предлага със или без предпазител на иглата. Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви покажат как да го използвате сами. Ако не сте сигурни относно самостоятелното инжектиране или имате някакви въпроси, моля поискайте помощ от Вашия лекар или медицинска сестра.

1. Измийте ръцете си.
2. Извадете една спринцовка от опаковката и махнете защитната капачка от иглата. Върху спринцовките има изпъкнало релефно градуиране с цел да може да се използва част от количеството, ако се наложи. Всеки пръстен от градуирането отговаря на обем от 0,1 ml. Ако се налага само частично използване на спринцовка, преди инжектиране отстранете нежеланата част от разтвора.
3. Почистете кожата на мястото на инжектиране като използвате тампон, напоен със спирт.
4. Захванете кожата с помощта на палеца и показалеца така, че да се образува кожна гънка.
5. Вкарайте иглата в кожната гънка с бързо, уверено движение. Инжектирайте разтвора Eроetin alfa HEXAL, както Ви е показал Вашия лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

### Предварително напълнена спринцовка без предпазител

6. Натискайте буталото бавно и равномерно, като задържате през цялото време кожната гънка.
7. След инжектирането на течността отстранете иглата и отпуснете кожата. Притиснете мястото на инжектиране със сух, стерилен тампон.
8. Изхвърлете неизползвания продукт или отпадъчните материали. Използвайте всяка спринцовка само за една инжекция.



### Предварително напълнена спринцовка с предпазител за иглата

6. Натискайте буталото бавно и равномерно до инжектиране на цялата доза и до края на хода на буталото, като задържате през цялото време кожната гънка. Не отпускате буталото!
7. След инжектиране на течността извадете иглата, като не отпускате буталото, и отпуснете кожата. Притиснете мястото на инжектиране със сух, стерилен тампон.
8. Отпуснете буталото. Предпазителят на иглата бързо ще покрие иглата.
9. Изхвърлете неизползвания продукт или отпадъчните материали. Използвайте всяка спринцовка само за една инжекция.

