

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Epoetin alfa HEXAL 1000 RÜ/0,5 ml süstelahus süstlis  
Epoetin alfa HEXAL 2000 RÜ/1 ml süstelahus süstlis  
Epoetin alfa HEXAL 3000 RÜ/0,3 ml süstelahus süstlis  
Epoetin alfa HEXAL 4000 RÜ/0,4 ml süstelahus süstlis  
Epoetin alfa HEXAL 5000 RÜ/0,5 ml süstelahus süstlis  
Epoetin alfa HEXAL 6000 RÜ/0,6 ml süstelahus süstlis  
Epoetin alfa HEXAL 7000 RÜ/0,7 ml süstelahus süstlis  
Epoetin alfa HEXAL 8000 RÜ/0,8 ml süstelahus süstlis  
Epoetin alfa HEXAL 9000 RÜ/0,9 ml süstelahus süstlis  
Epoetin alfa HEXAL 10 000 RÜ/1 ml süstelahus süstlis  
Epoetin alfa HEXAL 20 000 RÜ/0,5 ml süstelahus süstlis  
Epoetin alfa HEXAL 30 000 RÜ/0,75 ml süstelahus süstlis  
Epoetin alfa HEXAL 40 000 RÜ/1 ml süstelahus süstlis

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

### Epoetin alfa HEXAL 1000 RÜ/0,5 ml süstelahus süstlis

Iga ml lahust sisaldab 2000 RÜ alfaepoetiini\*, mis vastab 16,8 mikrogrammile/ml.

0,5 ml süstel sisaldab 1000 rahvusvahelist ühikut (RÜ), mis vastab 8,4 mikrogrammile alfaepoetiinile.\*

### Epoetin alfa HEXAL 2000 RÜ/1 ml süstelahus süstlis

Iga ml lahust sisaldab 2000 RÜ alfaepoetiini\*, mis vastab 16,8 mikrogrammile/ml.

1 ml süstel sisaldab 2000 rahvusvahelist ühikut (RÜ), mis vastab 16,8 mikrogrammile alfaepoetiinile.\*

### Epoetin alfa HEXAL 3000 RÜ/0,3 ml süstelahus süstlis

Iga ml lahust sisaldab 10 000 RÜ alfaepoetiini\*, mis vastab 84,0 mikrogrammile/ml.

0,3 ml süstel sisaldab 3000 rahvusvahelist ühikut (RÜ), mis vastab 25,2 mikrogrammile alfaepoetiinile.\*

### Epoetin alfa HEXAL 4000 RÜ/0,4 ml süstelahus süstlis

Iga ml lahust sisaldab 10 000 RÜ alfaepoetiini\*, mis vastab 84,0 mikrogrammile/ml.

0,4 ml süstel sisaldab 4000 rahvusvahelist ühikut (RÜ), mis vastab 33,6 mikrogrammile alfaepoetiinile.\*

### Epoetin alfa HEXAL 5000 RÜ/0,5 ml süstelahus süstlis

Iga ml lahust sisaldab 10 000 RÜ alfaepoetiini\*, mis vastab 84,0 mikrogrammile/ml.

0,5 ml süstel sisaldab 5000 rahvusvahelist ühikut (RÜ), mis vastab 42,0 mikrogrammile alfaepoetiinile.\*

### Epoetin alfa HEXAL 6000 RÜ/0,6 ml süstelahus süstlis

Iga ml lahust sisaldab 10 000 RÜ alfaepoetiini\*, mis vastab 84,0 mikrogrammile/ml.

0,6 ml süstel sisaldab 6000 rahvusvahelist ühikut (RÜ), mis vastab 50,4 mikrogrammile alfaepoetiinile.\*

### Epoetin alfa HEXAL 7000 RÜ/0,7 ml süstelahus süstlis

Iga ml lahust sisaldab 10 000 RÜ alfaepoetiini\*, mis vastab 84,0 mikrogrammile/ml.

0,7 ml süstel sisaldab 7000 rahvusvahelist ühikut (RÜ), mis vastab 58,8 mikrogrammile alfaepoetiinile.\*

### Epoetin alfa HEXAL 8000 RÜ/0,8 ml süstelahus süstlis

Iga ml lahust sisaldab 10 000 RÜ alfaepoetiini\*, mis vastab 84,0 mikrogrammile/ml.

0,8 ml süstel sisaldab 8000 rahvusvahelist ühikut (RÜ), mis vastab 67,2 mikrogrammile alfaepoetiinile.\*

### Epoetin alfa HEXAL 9000 RÜ/0,9 ml süstelahus süstlis

Iga ml lahust sisaldab 10 000 RÜ alfaepoetiini\*, mis vastab 84,0 mikrogrammile/ml.

0,9 ml süstel sisaldab 9000 rahvusvahelist ühikut (RÜ), mis vastab 75,6 mikrogrammile alfaepoetiinile.\*

### Epoetin alfa HEXAL 10 000 RÜ/1 ml süstelahus süstlis

Iga ml lahust sisaldab 10 000 RÜ alfaepoetiini\*, mis vastab 84,0 mikrogrammile/ml.

1 ml süstel sisaldab 10 000 rahvusvahelist ühikut (RÜ), mis vastab 84,0 mikrogrammile alfaepoetiinile.\*

### Epoetin alfa HEXAL 20 000 RÜ/0,5 ml süstelahus süstlis

Iga ml lahust sisaldab 40 000 RÜ alfaepoetiini\*, mis vastab 336,0 mikrogrammile/ml.

0,5 ml süstel sisaldab 20 000 rahvusvahelist ühikut (RÜ), mis vastab 168,0 mikrogrammile alfaepoetiinile.\*

### Epoetin alfa HEXAL 30 000 RÜ/0,75 ml süstelahus süstlis

Iga ml lahust sisaldab 40 000 RÜ alfaepoetiini\*, mis vastab 336,0 mikrogrammile/ml.

0,75 ml süstel sisaldab 30 000 rahvusvahelist ühikut (RÜ), mis vastab 252,0 mikrogrammile alfaepoetiinile.\*

### Epoetin alfa HEXAL 40 000 RÜ/1 ml süstelahus süstlis

Iga ml lahust sisaldab 40 000 RÜ alfaepoetiini\*, mis vastab 336,0 mikrogrammile/ml.

1 ml süstel sisaldab 40 000 rahvusvahelist ühikut (RÜ), mis vastab 336,0 mikrogrammile alfaepoetiinile.\*

\* Toodeid Hiina hamstrite munasarjade (CHO) rakkudes rekombinantse DNA tehnoloogia abil Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) annuse kohta, see tähendab põhimõtteliselt “naatriumivaba”.

## **3. RAVIMVORM**

Süstelahus süstlis (süstevedelik)

Selge, värvitu lahus

## **4. KLIINILISED ANDMED**

### **4.1 Näidustused**

Epoetin alfa HEXAL on näidustatud kroonilise neerupuudulikkusega seotud sümptomaatilise aneemia raviks:

- hemodialüüsitavatel täiskasvanutel ja lastel vanuses 1 kuni 18 aastat ning peritoneaaldialüüsitavatel täiskasvanud patsientidel (vt lõik 4.4).
- neerupuudulikkusega täiskasvanutel, kes ei ole veel neeruhaigusest põhjustatud raskekujulise ja kliiniliste sümptomitega kulgeva aneemia dialüüsiravil (vt lõik 4.4).

Epoetin alfa HEXAL on näidustatud aneemia raviks ja vereülekannete vajaduse vähendamiseks soliidtuumori, maliigse lümfoomi või hulgimüeloomiga täiskasvanutel, kes saavad keemiaravi ja kellel on oma üldseisundi tõttu risk vereülekanneteks (nt kardiovaskulaarne seisund, aneemia olemasolu enne keemiaravi alustamist).

Epoetin alfa HEXAL on näidustatud autoloogse verehulga suurendamiseks täiskasvanutel eelneva kogumise programmi käigus. Ravimit võib manustada ainult mõõduka aneemiaga patsientidele (hemoglobiinisaldus [Hb] vahemikus 10 kuni 13 g/dl [6,2 kuni 8,1 mmol/l], rauavaeguseta), kui veresäästmisprotseduure ei ole võimalik kasutada või on need ebapiisavad olukorras, kus suuremahuliseks plaaniliseks operatsiooniks vajatakse suurel hulgal verd (naistel 4 või rohkem vereühikut ja meestel 5 või rohkem vereühikut).

Epoetin alfa HEXAL on näidustatud allogeense vereülekande vajaduse vähendamiseks enne ulatuslikku ortopeedilist lõikust täiskasvanutel, kellel ei esine rauavaegust ja on suurenenud risk vereülekannetega seotud tüsistuste tekkeks. Kasutamine on näidustatud mõõduka aneemiaga patsientidel (nt

hemoglobiinisaldus vahemikus 10 kuni 13 g/dl või 6,2 kuni 8,1 mmol/l), kui autoloogse vere kogumine pole võimalik ja eeldatav verekaotus on mõõdukas (900 kuni 1800 ml).

Epoetin alfa HEXAL on näidustatud sümptomaatilise aneemia (hemoglobiinisaldus  $\leq 10$  g/dl) raviks madala või 1. keskastme riskiga primaarsete müelodüsplastiliste sündroomidega täiskasvanutel, kelle seerumi erütropoetiinisaldus on madal ( $< 200$  mÜ/ml).

#### **4.2 Annustamine ja manustamisviis**

Epoetin alfa HEXAL-ravi peab alustama ülalnimetatud näidustustega patsientide ravimises kogunud arstide järelevalve all.

##### Annustamine

Enne alfaepoetiiniga ravi alustamist ja kui otsustatakse annust suurendada, tuleb hinnata ja ravida kõiki teisi aneemia põhjuseid (raua-, foolhappe- või B<sub>12</sub>-vitamiini vaegus, alumiiniumimürgistus, nakkus või põletik, verekaotus, hemolüüs või mistahes põhjusel tekkinud luuüdi fibroos). Optimaalse ravivastuse saavutamiseks tuleb tagada piisav rauadepoo ja vajadusel tuleb rakendada asendusravi rauapreparaatidega (vt lõik 4.4).

##### Sümptomaatilise aneemia ravi kroonilise neerupuudulikkusega täiskasvanud patsientidel

Aneemia sümptomid ja tagajärjed võivad olla erinevad sõltuvalt vanusest, soost ja kaasuvatest haigusseisunditest; igal individuaalsel juhul on vajalik arsti hinnang konkreetse patsiendi kliinilisele kulule ja seisundile.

Soovitav soovitud hemoglobiinisaldus on vahemikus 10 g/dl kuni 12 g/dl (6,2 kuni 7,5 mmol/l). Epoetin alfa HEXAL-i manustamise eesmärgiks on saavutada hemoglobiinisaldus, mis ei ületa 12 g/dl (7,5 mmol/l). Vältida tuleb üle nelja nädala kestvat hemoglobiinisalduse suurenemist üle 2 g/dl (1,25 mmol/l). Kui see juhtub, tuleb annust vastavalt kohandada.

Ühel patsiendil mõõdetavate hemoglobiinisalduste varieeruvuse tõttu võib ette tulla hemoglobiinisalduse soovitud vahemikust nii kõrgemaid kui ka madalamaid registreeritud väärtusi. Hemoglobiini varieeruvust tuleb reguleerida annuse kohandamisega, arvestades hemoglobiinisalduse vahemikku 10 g/dl (6,2 mmol/l) kuni 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Vältida tuleb hemoglobiinisalduse püsimist üle 12 g/dl (7,5 mmol/l). Kui hemoglobiinisaldus suureneb ühe kuu kohta rohkem kui 2 g/dl (1,25 mmol/l) või kui püsiv hemoglobiinisaldus on üle 12 g/dl (7,5 mmol/l), vähendage Epoetin alfa HEXAL-i annust 25% võrra. Kui hemoglobiinisaldus on üle 13 g/dl (8,1 mmol/l), katkestage ravi, kuni hemoglobiinisaldus langeb alla 12 g/dl (7,5 mmol/l) ja taasalustage ravi Epoetin alfa HEXAL-iga varasemast 25% väiksema annusega.

Patsiente tuleb hoolikalt jälgida veendumaks, et neil esineva aneemia ja aneemia sümptomite adekvaatseks raviks kasutatakse madalaimat lubatud Epoetin alfa HEXAL-i efektiivset annust, säilitades seejuures hemoglobiinisaldust väärtuse 12 g/dl (7,5 mmol/l) juures või alla selle.

Ettevaatlik tuleb olla Epoetin alfa HEXAL-i annuste suurendamisel kroonilise neerupuudulikkusega patsientidel. Patsientidel, kelle hemoglobiin reageerib Epoetin alfa HEXAL-ile vähesel määral, tuleb kaaluda muid selgitusi väikese ravivastuse põhjenduseks (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Epoetin alfa HEXAL-ravi on kaheastmeline – korrigeerimisfaas ja säilitusfaas.

##### Hemodialüüsitavad täiskasvanud patsiendid

Hemodialüüsitavatel patsientidel, kellel on olemas intravenoosne juurdepääs, on eelistatud intravenoosne manustamine.

### *Korreksioonifaas*

Algannus on 50 RÜ/kg, 3 korda nädalas.

Vajadusel suurendage või vähendage annust 25 RÜ/kg kaupa (3 korda nädalas), kuni saavutatakse soovitud hemoglobiinisisaldus vahemikus 10 g/dl kuni 12 g/dl (6,2.. 7,5 mmol/l) (seda tuleb teha vähemalt 4-nädalaste intervallidega).

### *Säilitusfaas*

Soovitatav annus on 75 kuni 300 RÜ/kg nädalas.

Annust tuleb asjakohaselt kohandada, et hoida hemoglobiinisisaldust soovitud sisalduse vahemikus 10 g/dl kuni 12 g/dl (6,2 kuni 7,5 mmol/l).

Väga madala algse hemoglobiinisisaldusega (< 6 g/dl ehk < 3,75 mmol/l) patsiendid võivad vajada suuremaid säilitusannuseid kui patsiendid, kelle ravieelne aneemia on mõõdukam (> 8 g/dl ehk > 5 mmol/l).

### *Kroonilise neerupuudulikkusega täiskasvanud patsiendid, kes ei ole veel dialüüsravil*

Kui puudub intravenoosne manustamistee, võib Epoetin alfa HEXAL-it manustada subkutaanselt.

### *Korreksioonifaas*

Algannus on 50 RÜ/kg, 3 korda nädalas. Sellele järgneb vajadusel annuse suurendamine 25 RÜ/kg kaupa (3 korda nädalas), kuni saavutatakse soovitud eesmärk (seda tuleb teha vähemalt 4-nädalaste intervallidega).

### *Säilitusfaas*

Säilitusfaasi ajal manustatakse Epoetin alfa HEXAL-it kas 3 korda nädalas või subkutaanse manustamise korral kord nädalas või üks kord iga 2 nädala järel.

Annust ja annuste manustamisintervalle tuleb asjakohaselt kohandada, et hoida hemoglobiinisisaldust soovitud vahemikus 10 g/dl kuni 12 g/dl (6,2 kuni 7,5 mmol/l). Manustamisintervalli pikendamisel võib vajalikuks osutuda annuse suurendamine.

Maksimaalne annus ei tohi ületada 150 RÜ/kg, 3 korda nädalas, 240 RÜ/kg (maksimaalselt kuni 20 000 RÜ) kord nädalas või 480 RÜ/kg (maksimaalselt kuni 40 000 RÜ) kord iga 2 nädala järel.

### *Täiskasvanud peritoneaaldialüüsitavad patsiendid*

Kui puudub intravenoosne manustamistee, võib Epoetin alfa HEXAL-it manustada subkutaanselt.

### *Korreksioonifaas*

Algannus on 50 RÜ/kg 2 korda nädalas.

### *Säilitusfaas*

Soovitatav säilitusannus on vahemikus 25 RÜ/kg kuni 50 RÜ/kg, 2 korda nädalas (manustatuna 2 võrdse süstena).

Annust tuleb asjakohaselt kohandada, et hoida hemoglobiinisisaldust soovitud tasemel vahemikus 10 g/dl kuni 12 g/dl (6,2 kuni 7,5 mmol/l).

### *Keemiaravist põhjustatud aneemiaga täiskasvanud patsientide ravi*

Aneemia sümptomid ja tagajärjed võivad olla erinevad sõltuvalt vanusest, soost ja haiguse raskusastmest; igal individuaalsel juhul on vajalik arstipoolne hinnang konkreetse patsiendi kliinilisele kulule ja seisundile.

Aneemiaga patsientidele (nt hemoglobiini kontsentratsioon  $\leq$  10 g/dl ehk 6,2 mmol/l) tuleb manustada Epoetin alfa HEXAL-it

Algannus on 150 RÜ/kg subkutaanselt 3 korda nädalas.

Alternatiivina võib Epoetin alfa HEXAL-i algannusena manustada 450 RÜ/kg subkutaanselt üks kord nädalas.

Annust tuleb asjakohaselt kohandada, et hoida hemoglobiinisaldust soovitud vahemikus 10 g/dl kuni 12 g/dl (6,2 kuni 7,5 mmol/l).

Ühel patsiendil mõõdetavate hemoglobiinisalduste varieeruvuse tõttu võib ette tulla hemoglobiinisalduse soovitud vahemikust nii kõrgemaid kui ka madalamaid registreeritud väärtusi. Hemoglobiini varieeruvust tuleb reguleerida annuse muutmise kaudu, võttes arvesse hemoglobiinisalduse soovivat vahemikku 10 g/dl (6,2 mmol/l) kuni 12 g/dl (7,5 mmol/l). Vältida tuleb hemoglobiinisalduse püsimist üle 12 g/dl (7,5 mmol/l); juhiseid annuste reguleerimise kohta 12 g/dl (7,5 mmol/l) ületavate hemoglobiinisalduste korral on kirjeldatud allpool.

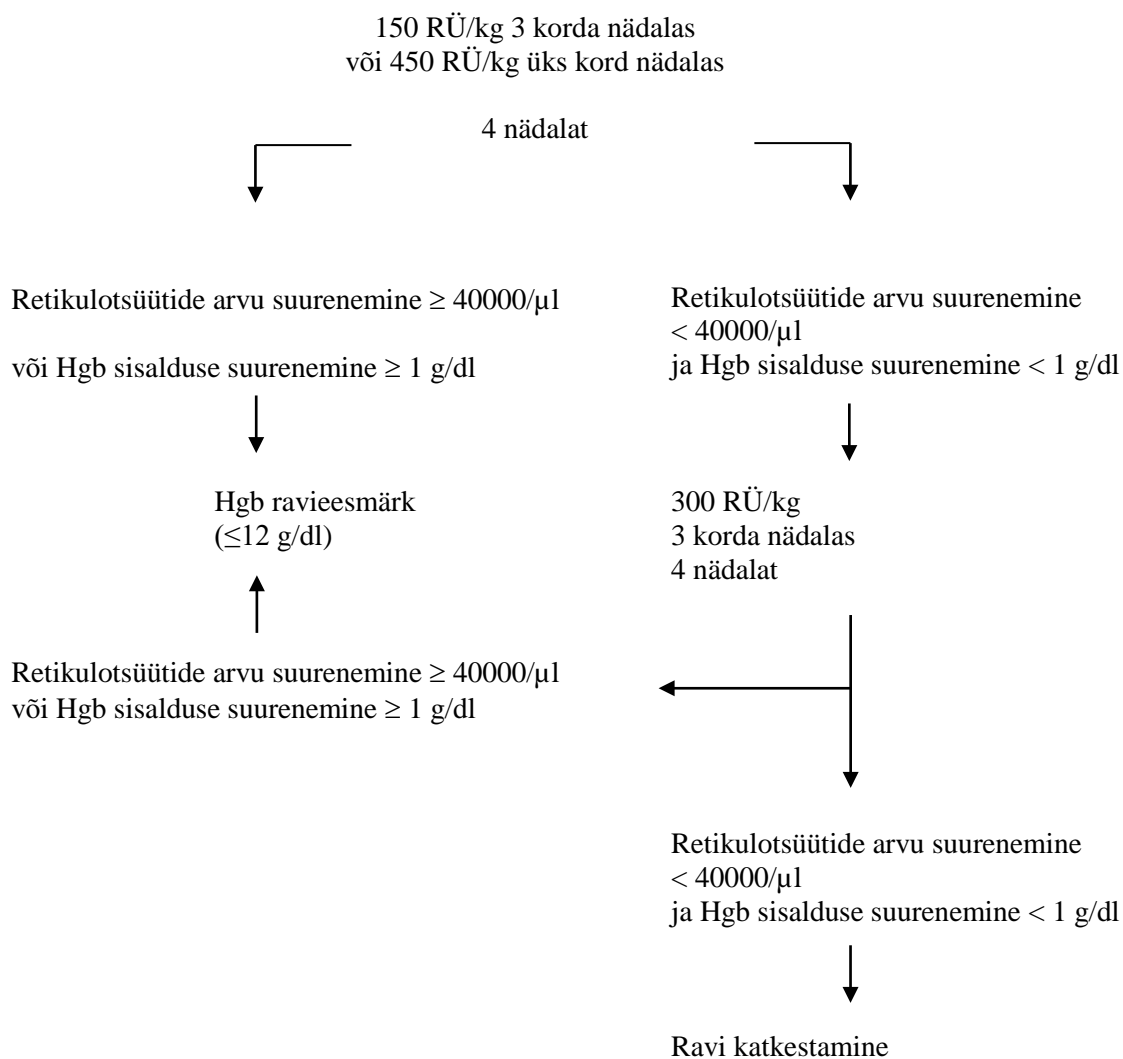
- Kui hemoglobiinisaldus on pärast neljandat ravinädalat suurenenud esialgsega võrreldes vähemalt 1 g/dl (0,62 mmol/l) või on retikulotsüütide arv suurenenud  $\geq 40\,000$  raku/ $\mu$ l võrreldes algväärtusega, tuleb jätkata annusega 150 RÜ/kg kolm korda nädalas või 450 RÜ/kg üks kord nädalas.
- Kui hemoglobiinisaldus on suurenenud  $< 1$  g/dl ( $< 0,62$  mmol/l) ja retikulotsüütide arv suurenenud  $< 40\,000$  raku/ $\mu$ l esialgsega võrreldes, tuleb annust suurendada kuni 300 RÜ/kg kolm korda nädalas. Kui pärast täiendavat 4 ravinädalat annuses 300 RÜ/kg on hemoglobiinisaldus suurenenud  $\geq 1$  g/dl ( $\geq 0,62$  mmol/l) või on retikulotsüütide arv suurenenud  $\geq 40\,000$  raku/ $\mu$ l, jätkatakse ravi annusega 300 RÜ/kg 3 korda nädalas.
- Kui hemoglobiinisalduse suurenemine on väiksem kui 1 g/dl ( $< 0,62$  mmol/l) ja retikulotsüütide arv suurenenud  $< 40\,000$  raku/ $\mu$ l esialgsega võrreldes, on ravivastus ebatõenäoline ja ravi tuleb katkestada.

Annuse kohandamine hemoglobiini kontsentratsiooni säilitamiseks vahemikus 10 g/dl kuni 12 g/dl (6,2 kuni 7,5 mmol/l)

Kui hemoglobiinisaldus tõuseb ühe kuu kohta rohkem kui 2 g/dl (1,25 mmol/l) või kui hemoglobiinisaldus ületab 12 g/dl (7,5 mmol/l), vähendage Epoetin alfa HEXAL-i annust ligikaudu 25 kuni 50%.

Kui hemoglobiinisaldus ületab 13 g/dl (8,1 mmol/l), katkestage ravi, kuni hemoglobiinisaldus langeb alla 12 g/dl (7,5 mmol/l) ja seejärel taas alustage ravi Epoetin alfa HEXAL-iga varasemast 25% väiksema annusega.

Alloleval skeemil on toodud soovitatav annustamisrežiim.



Patsiente tuleb hoolikalt jälgida veendumaks, et neil esineva aneemia sümptomite adekvaatseks raviks kasutatakse madalaimat vajalikku erütropoeesi stimuleeriva aine (ESA) annust.

Alfaepoetiinravi peab jätkuma kuni üks kuu pärast keemiaravi lõppemist.

Täiskasvanud operatsioonieelsete patsientide ravi autoloogse vere eelneva kogumise programmi käigus

Kerge aneemiaga patsientidele (hematokrit 33 kuni 39%), kellel on vaja eelnevalt säilitamiseks võtta  $\geq 4$  ühikut verd, tuleb manustada Epoetin alfa HEXAL-it 600 RÜ/kg intravenoosselt 2 korda nädalas 3 nädala vältel enne operatsiooni. Epoetin alfa HEXAL-it tuleb manustada pärast vere kogumise lõpetamist.

Mahukat plaanilist ortopeedilist operatsiooni ootavate täiskasvanud patsientide ravi

Epoetin alfa HEXAL-i soovitatav annus on 600 RÜ/kg, manustatuna subkutaanselt kord nädalas 3 nädala vältel – 21., 14. ja 7. operatsioonieelsel päeval, samuti operatsioonipäeval (0-päev).

Juhtudel, kui operatsioonieelne raviperiood peab meditsiinilistel põhjustel olema lühem kui kolm nädalat, manustatakse Epoetin alfa HEXAL-it 300 RÜ/kg subkutaanselt kord ööpäevas 10 päeva vältel enne operatsiooni, operatsioonipäeval ja järgneva 4 päeva vältel.

Kui hemoglobiinisaldus jõuab preoperatiivse perioodi vereanalüüsides väärtuseni 15 g/dl (9,38 mmol/l) või ületab selle, tuleb ravi Epoetin alfa HEXAL-iga katkestada ja järgnevaid annuseid ei tohi manustada.

### Madala või 1. keskastme riskiga müelodüplastilise sündroomiga (MDS) täiskasvanud patsientide ravi

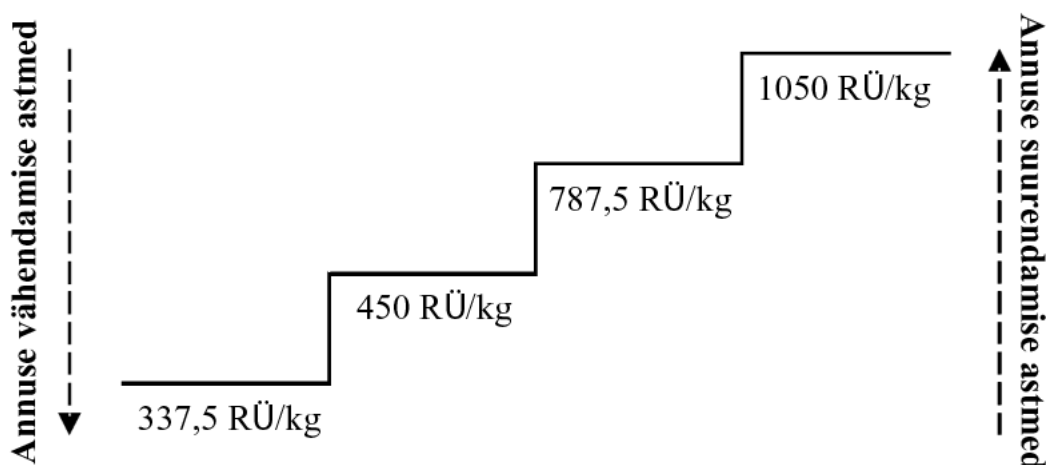
Epoetin alfa HEXAL-it tuleb manustada sümptomaatilise aneemiaga (nt hematoglobiinisisaldus  $\leq 10$  g/dl (6,2 mmol/l)) patsientidele.

Epoetin alfa HEXAL-it soovitatakse algannus on 450 RÜ/kg (maksimaalne koguanus on 40 000 RÜ), manustatuna subkutaanselt kord nädalas nõnda, et annuste vahele jääb vähemalt viis päeva.

Annust tuleb sobivalt kohandada, et hoida hemoglobiinisisaldust sihtvahemikus 10 g/dl kuni 12 g/dl (6,2 kuni 7,5 mmol/l). 8 kuni 12 nädala möödudes ravi alustamisest on soovitatav hinnata esialgset erütroidsete rakkude vastust. Annuse suurendamist ja vähendamist tuleb läbi viia ühe annustamisastme haaval (vt alltoodud skeem). Tuleb vältida hemoglobiinisisaldust üle 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Annuse suurendamine. Annust ei tohi suurendada üle maksimaalse annuse 1050 RÜ/kg (koguanus 80 000 RÜ) nädalas. Kui patsiendi ravivastus kaob või kui hemoglobiinisisaldus langeb annuse vähendamisel  $\geq 1$  g/dl võrra, tuleb annust ühe annustamisastme võrra suurendada. Annuse suurendamiste vahele peab jääma minimaalselt 4 nädalat.

Annuse säilitamine ja vähendamine. Alfaepoetiini manustamine tuleb peatada, kui hemoglobiinisisaldus ületab 12 g/dl (7,5 mmol/l). Kui hemoglobiinisisaldus on  $< 11$  g/dl, võib annustamist arsti otsusel taasalustada samal või ühe võrra madalamal annustamisastmel. Kui ilmneb hemoglobiinisisalduse kiire suurenemine ( $> 2$  g/dl 4 nädala jooksul), tuleb kaaluda annuse vähendamist ühe annustamisastme võrra.



Aneemia sümptomid ja tagajärjed võivad olla erinevad sõltuvalt vanusest, soost ja kaasuvatest haigusseisunditest; igal individuaalsel juhul on vajalik arsti hinnang konkreetse patsiendi kliinilisele kulule ja seisundile.

### Lapsed

Sümptomaatilise aneemia ravi kroonilise neerupuudulikkusega patsientidel, kes saavad hemodialüüsi  
Aneemia sümptomid ja tagajärjed võivad olla erinevad sõltuvalt vanusest, soost ja kaasuvatest haigusseisunditest; igal individuaalsel juhul on vajalik arsti hinnang konkreetse patsiendi kliinilisele kulule ja seisundile.

Lastel on soovitatav hemoglobiinisisaldus vahemikus 9,5 g/dl kuni 11 g/dl (5,9 kuni 6,8 mmol/l). Epoetin alfa HEXAL-i manustamise eesmärgiks on saavutada hemoglobiinisisaldus, mis ei ületa 11 g/dl (6,8 mmol/l). Vältida tuleb üle nelja nädala kestvat hemoglobiinisisalduse suurenemist üle 2 g/dl (1,25 mmol/l). Kui see juhtub, tuleb annust vastavalt kohandada.

Patsiente tuleb hoolikalt jälgida veendumaks, et neil esineva aneemia ja aneemia sümptomite adekvaatseks raviks kasutatakse madalaimat vajalikku Epoetin alfa HEXAL-i annust.



Epoetin alfa HEXAL-ravi on kaheastmeline – korrektsioonifaas ja säilitusfaas.

Hemodialüüsi saavatel lastel, kellel on olemas intravenoosne juurdepääs, on eelistatud intravenoosne manustamine.

#### *Korrektsioonifaas*

Algannus on 50 RÜ/kg intravenoosselt 3 korda nädalas.

Vajadusel suurendage või vähendage annust 25 RÜ/kg kaupa (3 korda nädalas), kuni saavutatakse soovitud hemoglobiinisaldus vahemikus 9,5 g/dl kuni 11 g/dl (5,9 ... 6,8 mmol/l) (seda tuleb teha vähemalt 4-nädalaste intervallidega).

#### *Säilitusfaas*

Annust tuleb asjakohaselt kohandada, et hoida hemoglobiinisaldust soovitud vahemikus 9,5 g/dl kuni 11 g/dl (5,9 kuni 6,8 mmol/l).

Üldiselt vajavad alla 30 kg kehakaaluga lapsed suuremat säilitusannust kui üle 30 kg kehakaaluga lapsed ja täiskasvanud.

Väga väikese algse hemoglobiinisaldusega (< 6,8 g/dl või < 4,25 mmol/l) lapsed võivad vajada suuremaid säilitusannuseid kui patsiendid, kelle algne hemoglobiinisaldus on suurem (> 6,8 g/dl või > 4,25 mmol/l).

#### *Aneemia kroonilise neerupuudulikkusega patsientidel enne dialüüsi alustamist või kroonilise neerupuudulikkusega peritoneaaldialüüsitavatel patsientidel*

Alfaepoetiini ohutus ja efektiivsus aneemiat põdevatel kroonilise neerupuudulikkusega patsientidel enne dialüüsi alustamist või aneemiat põdevatel kroonilise neerupuudulikkusega peritoneaaldialüüsitavatel patsientidel ei ole tõestatud. Antud hetkel teadaolevad andmed alfaepoetiini subkutaanse kasutamise kohta nendes erirühmades on esitatud lõigus 5.1, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

#### *Keemiaravist põhjustatud aneemiaga laste ravi*

Alfaepoetiini ohutus ja efektiivsus keemiaravi saavatel lastel ei ole tõestatud (vt lõik 5.1).

#### *Opereeritavate laste ravi autoloogse vere eelneva kogumise programmi käigus*

Alfaepoetiini ohutus ja efektiivsus lastel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

#### *Mahukat plaanilist ortopeedilist operatsiooni ootavate laste ravi*

Alfaepoetiini ohutus ja efektiivsus lastel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

#### Manustamisviis

Enne ravimi käsitlemist või manustamist tuleb järgida ettevaatusabinõusid.

Enne kasutamist jätke Epoetin alfa HEXAL-i süstel soojenema, kuni vedelik saavutab toatemperatuuri. Selleks kulub tavaliselt 15...30 minutit.

Nagu mis tahes süstitava preparaadi puhul, veenduge, et lahus ei sisalda osakesi ja et selle värv ei ole muutunud. Epoetin alfa HEXAL on steriilne, kuid säilitusaineteta ravim ning on mõeldud ainult ühekordseks kasutamiseks. Manustage nõutav kogus.

#### *Sümptomaatilise aneemia ravi kroonilise neerupuudulikkusega täiskasvanud patsientidel*

Kroonilise neerupuudulikkusega patsientidel, kellel on olemas intravenoosne juurdepääs (hemodialüüsitavad patsiendid), on eelistatud Epoetin alfa HEXAL-i intravenoosne manustamine.

Kui intravenoosne manustamistee puudub (patsiendid, kes ei läbi veel dialüüsi, ja peritoneaaldialüüsitavad patsiendid), võib Epoetin alfa HEXAL-it manustada subkutaanselt.

Keemiaravist põhjustatud aneemiaga täiskasvanud patsientide ravi

Epoetin alfa HEXAL-it tuleb manustada subkutaanselt.

Täiskasvanud operatsioonieelsete patsientide ravi autoloogse vere eelneva kogumise programmi käigus

Epoetin alfa HEXAL-it tuleb manustada intravenoosselt.

Mahukat plaanilist ortopeedilist operatsiooni ootavate täiskasvanud patsientide ravi

Epoetin alfa HEXAL-it tuleb manustada subkutaanselt.

Madala või 1. keskastme riskiga MDS-iga täiskasvanud patsientide ravi

Epoetin alfa HEXAL-it tuleb manustada subkutaanselt.

Sümptomaatilise aneemia ravi kroonilise neerupuudulikkusega lastel, kes saavad hemodialüüsi

Kroonilise neerupuudulikkusega lastel, kellel on olemas intravenoosne juurdepääs (hemodialüüsitavad patsiendid), on eelistatud Epoetin alfa HEXAL-i intravenoosne manustamine.

Intravenoosne manustamine

Manustada vähemalt ühe kuni viie minuti jooksul, olenevalt manustatavast annusest; hemodialüüsitavatele patsientidele võib ravimit manustada boolusena dialüüsi ajal sobiva venoosse tee kaudu dialüüsimehhanismis. Samuti võib ravimit manustada dialüüsiseansi lõppedes fistulinõela kaudu, järgnevalt süstida süsteemi 10 ml isotoonilist naatriumkloriidi lahust, et süsteemi loputada ja tagada ravimi jõudmine vereringesse (vt „Annustamine“, Hemodialüüsitavad täiskasvanud patsiendid).

Aeglasemat manustamist soovitatakse neile patsientidele, kes reageerivad ravile gripitaoliste sümptomite ilmnemisega (vt lõik 4.8).

Ärge manustage Epoetin alfa HEXAL-it intravenoosse infusioonina ega koos teiste ravimilahustega (lisateave vt lõik 6.6).

Subkutaanne manustamine

Korraga ei tohi ühte süstek kohta süstida üle 1 ml. Kui ettenähtud kogus on suurem, tuleb süstida mitmesse kohta.

Süstida tuleb jäsemete piirkonda või kõhu eesseina.

Olukordades, kus arst otsustab, et patsient ise või hooldaja võib ohutult ja efektiivselt Epoetin alfa HEXAL-it subkutaanselt manustada, tuleb nõustada õige annuse ja manustamise juhiste osas.

Mõõduringid

Süstlil on mõõduringid osalise annuse manustamise võimaldamiseks (vt lõik 6.6). Kuid ravim on mõeldud ainult ühekordseks kasutamiseks. Igast süstlist võib võtta ainult ühe Epoetin alfa HEXAL-i annuse.

„Kuidas Epoetin alfa HEXAL-it endale ise süstida“ on ära toodud pakendi infolehe lõpus.

### **4.3 Vastunäidustused**

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.
- Patsientidele, kel varasema erütropoetiinravi käigus on tekkinud isoleeritud erütrotsütaarne aplaasia (*pure red cell aplasia*, PRCA), ei ole lubatud manustada Epoetin alfa HEXAL-it ega teisi erütropoetiine (vt lõik 4.4).
- Ravile raskesti alluv hüpertensioon.
- Epoetin alfa HEXAL-it kasutavate patsientide puhul tuleb arvestada kõigi autoloogse vere eelneva kogumise programmiga seonduvate vastunäidustustega.

Epoetin alfa HEXAL-i kasutamine on vastunäidustatud patsientidel, kellel on kavas plaaniline ortopeediline operatsioon ilma autoloogse donatsioonita ning kel esineb raske koronaartõbi, perifeersete, karotiid- või ajuarterite ateroskleroos, sh hiljuti läbipõetud müokardiinfarkt või ajuinsult.

- Kirurgilised patsiendid, kellel ei ole mingil põhjusel võimalik rakendada antitrombootilist profülaktikat.

#### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

##### Üldist

Kõigil alfaepoetiini saavatel patsientidel tuleb hoolikalt jälgida ning vajadusel korrigeerida vererõhku. Alfaepoetiini tuleb kasutada ettevaatlikult, kui patsiendil on ravimata, ebapiisavalt ravitud või raskesti ravile alluv hüpertensioon. Vajadusel tuleb lisada raviskeemile hüpertensioonivastane ravim või suurendada selle annust. Kui vererõhku ei õnnestu kontrolli alla saada, tuleb ravi alfaepoetiiniga katkestada.

Ravieelselt normaalse või madala vererõhuga patsientide ravimisel alfaepoetiiniga on esinenud hüpertensiivset kriisi koos entsefalopaatia ja krampidega, mille korral on vajalik kohene raviarsti tähelepanu ja intensiivne ravi. Erilist tähelepanu tuleb pöörata migreenitaolisele tugevale peavalule kui võimalikule ohusignaalile (vt lõik 4.8).

Alfaepoetiini tuleb ettevaatusega kasutada patsientidel, kellel esineb epilepsia, kellel on anamneesis krambihoo või meditsiinilisi seisundeid, mida seostatakse krambivalmidusega, nt KNS-i nakkused ja ajumetastaasid.

Alfaepoetiini tuleb ettevaatusega kasutada patsientidel, kellel on krooniline maksapuudulikkus. Alfaepoetiini ohutus maksafunktsioonihäirega patsientidel ei ole tõestatud.

ESA-sid saavatel patsientidel on täheldatud trombembooliliste tüsistuste (*thrombotic vascular events*, TVE) esinemissageduse suurenemist (vt lõik 4.8). Nende hulka kuuluvad venoosne ja arteriaalne tromboos ning emboolia (sh mõned surmaga lõppenud juhud), nt süvaveenitromboos, kopsuemboolid, võrkkesta tromboos ja müokardiinfarkt. Lisaks on täheldatud tserebrovaskulaarseid häireid (sh ajuinfarkt, aju hemorraagia ja transitoorne isheemiline atakk).

Nende TVE-de teavitatud riske tuleb hoolikalt kaaluda alfaepoetiinravist saadava kasu suhtes, eriti neil patsientidel, kellel on eelnevad riskitegurid trombembooliliste tüsistuste tekkimiseks, sh rasvumine ja eelnevalt esinenud TVE (nt süvaveenitromboos või kopsuembool ja aju vaskulaarne häire).

Kõigil patsientidel tuleb hoolikalt jälgida hemoglobiinitaset, kuna näidustatust suurema hemoglobiinisaldusega patsiendi ravimisel suureneb trombembooliliste tüsistuste ja surma oht.

Sõltuvalt alfaepoetiini annusest võib mõõdukalt suureneda trombotsüütide arv, mis jääb enamasti normväärtuste piiridesse. Trombotsüütide arv ravi jätkamisel tavaliselt väheneb. Lisaks sellele on teatatud normi piire ületava trombotsüteemia juhtudest. Trombotsüütide arvu soovitatakse määrata regulaarselt esimese 8 ravinädala jooksul.

Enne alfaepoetiiniga ravi alustamist ja kui otsustatakse annust suurendada, tuleb hinnata ja ravida kõiki teisi aneemia põhjuseid (raua-, foolhappe- või B<sub>12</sub>-vitamiini vaegus, alumiiniumimürgistus, nakkus või põletik, verekaotus, hemolüüs või mistahes põhjusel tekkinud luuüdi fibroos). Enamasti väheneb ferritiini sisaldus seerumis samaaegselt rakkude summaarse mahu suurenemisega. Optimaalse ravivastuse saavutamiseks tuleb tagada piisav rauadepoo ja vajadusel tuleb rakendada asendusravi rauapreparaatidega (vt lõik 4.2):

- Kroonilise neerupuudulikkusega patsientidele on asendusravi rauapreparaatidega (puhtas olekus rauda suukaudselt 200 kuni 300 mg ööpäevas täiskasvanutele ja lastele suukaudselt 100 kuni 200 mg ööpäevas) soovitatav siis, kui seerumi ferritiinisaldus on alla 100 ng/ml.
- Pahaloomulise kasvajaga patsientidele on asendusravi rauapreparaatidega (puhtas olekus rauda suukaudselt 200 kuni 300 mg ööpäevas) soovitatav siis, kui transferrini saturatsioon on alla 20%.
- Autoloogse vere eelneva kogumise programmis osalevatele patsientidele tuleb rauapreparaate (puhtas olekus rauda suukaudselt 200 mg ööpäevas) manustada mitu nädalat enne autoloogse vere võtmist, et saavutada suured rauavarud enne alfaepoetiinravi alustamist ja kogu alfaepoetiinravi ajal.
- Mahukat plaanilist ortopeedilist operatsiooni ootavatele patsientidele tuleb rauapreparaate (puhtas olekus rauda suukaudselt 200 mg ööpäevas) manustada kogu alfaepoetiinravi ajal. Võimalusel tuleb asendusravi rauapreparaatidega alustada enne alfaepoetiinravi alustamist, et saavutada piisavad rauavarud.

Alfaepoetiinravi saavatel patsientidel on väga harva täheldatud porfüüria teket või ägenemist. Porfüüriaga patsientide puhul tuleb alfaepoetiini kasutamisel olla ettevaatlik.

Epoetiinraviga seoses on teatatud rasketest nahaga seotud kõrvaltoimetest, sealhulgas Stevensi-Johnsoni sündroomist (SJS) ja toksilisest epidermaalsest nekrolüüsist (TEN), mis võivad olla eluohtlikud või fataalsed. Pika toimeajaga epoetiinidega on täheldatud raskemaid juhte.

Ravimi määramise ajal peab patsiente teavitama nahareaktsiooni tunnustest ja sümptomitest ning nende tekke suhtes hoolikalt jälgima. Kui ilmnevad nendele reaktsioonidele viitavad tunnused ja sümptomid, peab Epoetin alfa HEXAL-i kasutamise kohe lõpetama ja kaaluma alternatiivse ravimi kasutamist.

Kui patsiendil on Epoetin alfa HEXAL-i kasutamise tõttu tekkinud raske nahareaktsioon, nagu SJS või TEN, ei tohi ravi Epoetin alfa HEXAL-iga sellel patsiendil mitte kunagi uuesti alustada.

Erütropoeesi stimuleerivate ainete (ESA-de) jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatud ESA nimetus ja partii number patsiendi haiguslukku korrektselt sisse kanda (üles märkida). Patsientidel kasutatavate ESA-de väljavahetamine peab toimuma ainult kohase järelevalve all.

### Isoleeritud erütrotsütaarne aplaasia (PRCA)

Teatatud on antikehade poolt vahendatud isoleeritud erütrotsütaarse aplaasia (PRCA) tekkest pärast kuid kuni aastaid kestnud ravi alfaepoetiiniga. PRCA juhtudest on teatatud ka interferoon- ja ribaviinravi saavatel C-hepatiidiga patsientidel ESA-de samaaegsel manustamisel. Alfaepoetiini ei ole heaks kiidetud C-hepatiidiga seotud aneemia raviks.

Haigetel, kel ravi muutub järsku ebaefektiivseks, väljendudes hemoglobiini languse (1 kuni 2 g/dl või 0,62 kuni 1,25 mmol/l kuus) ja transfusioonivajaduse tõusuga, tuleb määrata retikulotsüütide hulk ning välistada teised aneemia põhjused (nt raua, B<sub>12</sub>-vitamiini või foolhappe defitsiit, alumiiniumimürgistus, infektsioon või põletik, verekaotus, hemolüüs ja mistahes põhjusel tekkinud luuüdi fibroos).

Hemoglobiini taseme paradoksaalsel vähenemisel ja retikulotsüütide väikese arvuga tõsise aneemia tekkimisel tuleb alfaepoetiinravi katkestada ja määrata antierütropoetiini antikehad. PRCA diagnoosimiseks tuleb kaaluda ka luuüdi uuringut.

Ristreaktsiooni ohu tõttu ei tohi alustada ravi mitte ühegi muu ESA-ga.

### Sümptomaatilise aneemia ravi kroonilise neerupuudulikkusega täiskasvanutel ja lastel

Alfaepoetiinravi saavatel kroonilise neerupuudulikkusega patsientidel tuleb hemoglobiinisaldust määrata korrapäraselt kuni stabiilse sisalduse saavutamiseni ja seejärel perioodiliselt.

Kroonilise neerupuudulikkusega patsientidel peab hemoglobiinisisaldus tõusma umbes 1 g/dl (0,62 mmol/l) kuus ja ei tohi ületada 2 g/dl (1,25 mmol/l) kuus, et vähendada hüpertensiooni suurenemise ohtu.

Kroonilise neerukahjustusega patsientidel tuleb säilitada hemoglobiini kontsentratsiooni, mis ei ületaks hemoglobiini kontsentratsiooni, nagu soovitatakse lõigus 4.2. Kliinilistes uuringutes täheldati suurenenud surmariski ja tõsiseid kardiovaskulaarseid nähte, kui ESA'd manustati eesmärgiga tõsta hemoglobiinisisaldus kõrgemale kui 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrollitud kliinilistes ravimuringutes ei ole täheldatud epoetiinide manustamisega seotud olulist kliinilist kasu olukordades, kus hemoglobiinisisaldus on kõrgem kui see on vajalik aneemia sümptomite kontrolliks, samuti vereülekannde vältimiseks.

Ettevaatlik tuleb olla Epoetin alfa HEXAL-i annuste suurendamisel kroonilise neerupuudulikkusega patsientidel, sest suuri kumulatiivseid epoetiiniannuseid võib seostada suurema suremuse, tõsiste kardiovaskulaarsete ja tserebrovaskulaarsete sündmuste tekkeriskiga. Patsientidel, kelle hemoglobiin reageerib alfaepoetiinile vähesel määral, tuleb kaaluda muid selgitusi väikese ravivastuse põhjenduseks (vt lõik 4.2 ja 5.1).

Kroonilise neerupuudulikkusega patsiente, keda ravitakse subkutaanselt alfaepoetiiniga, tuleb efektiivsuse kadumise suhtes pidevalt jälgida. Efektiivsuse kadumisena määratletakse puuduvat või vähenenud ravivastust alfaepoetiini suhtes patsientidel, kes varem sellisele ravile allusid. Seda näitab hemoglobiinisisalduse püsiv vähenemine, hoolimata alfaepoetiini annuse suurenemisest (vt lõik 4.8).

Mõnedel alfaepoetiini pikemate annustamisintervallidega (manustamine toimub harvem kui kord nädalas) patsientidel ei pruugi säiluda piisav hemoglobiinisisaldus (vt lõik 5.1) ning vajalikuks võib osutada alfaepoetiini annuse suurendamine. Hemoglobiinisisaldust tuleb korrapäraselt jälgida.

Hemodialüüsi patsientidel, eeskätt madala vererõhu eelsoodumusega või arteriovenoosse fistuli komplikatsioonidega (nt stenoosid, aneurüsmid) patsientidel võib tekkida šundi tromboos. Nendel patsientidel soovitatakse varast šundirevisiooni ja tromboosiprofülaktilikat nt atsetüülsalitsüülhappega. Üksikudel juhtudel on täheldatud hüperkaleemiat, kuigi põhjuslikku seost ei ole kindlaks määratud. Kroonilise neerupuudulikkusega patsientidel tuleb jälgida seerumi elektrolüüte. Seerumi kaaliumisisalduse tõusu või selle tendentsi korral, tuleb lisaks sobivale hüperkaleemia ravile kaaluda alfaepoetiini manustamise katkestamist kuni seerumi kaaliumisisalduse korrigeerimiseni.

Kuna alfaepoetiiniga ravi käigus võib suureneda rakkude summaarne maht, on ravi kestel sageli vajalik suurendada hemodialüüsi ajal manustatava hepariini annust. Ebapiisava heparinisatsiooni korral võib ette tulla dialüüsisüsteemi ummistumist.

Olemasolevate andmete põhjal ei saa väita, et aneemia korrigeerimine alfaepoetiiniga kiirendab neerupuudulikkuse progressiooni patsientidel, kes vaatamata neerupuudulikkusele ei ole veel dialüüsravil.

#### Kemoterapiast tingitud aneemiaga patsientide ravi

Alfaepoetiinravi saavatel pahaloomulise kasvajaga patsientidel tuleb hemoglobiinisisaldust määrata korrapäraselt kuni stabiilse sisalduse saavutamiseni ning seejärel perioodiliselt.

Epoetiinid on kasvufaktorid, mis stimuleerivad peamiselt erütrotsüütide produktsiooni. Erütropoetiini retseptoreid võib esineda mitmesuguste kasvajakude pinnal. Sarnaselt teistele kasvufaktoritele esineb ka epoetiinide korral oht, et need võivad stimuleerida tuumorite kasvu. ESA-de rolli vähi progresseerumisel või progresseerumiseta elulemuse vähenemisel ei saa välistada. Kontrolliga kliinilistes uuringutes on seostatud alfaepoetiini ja muude ESA-de kasutamist vähi lokaalregionaalse kontrolli või üldise elulemuse vähenemisega:

- väheneb lokaalregionaalne kontroll pea- ja kaelapiirkonna kaugelearenenud vähiga patsientidel, kes said kiiritusravi ja kellele manustati ravimit selleks, et saavutada hemoglobiinisisaldus, mis on üle 14 g/dl (8,7 mmol/l);
- langeb üldine elulemus ja tõuseb letaalsus haiguse progresseerumise tagajärjel 4 kuu jooksul metastaatilise rinnavähiga patsientidel, kes said keemiaravi ja kellele manustati ravimit selleks, et saavutada hemoglobiinisisaldus vahemikus 12 kuni 4 g/dl (7,5 kuni 8,7 mmol/l);
- tõuseb letaalsusrisk aktiivse pahaloolumulise haigusega patsientidel, kes ei saanud ei keemia- ega kiiritusravi ning kellele manustati ravimit selleks, et saavutada hemoglobiinisisaldus 12 g/dl (7,5 mmol/l). ESA-d ei ole näidustatud sellel patsiendigrupil kasutamiseks;
- esmasel analüüsil täheldati haiguse progresseerumise või letaalsusriski 9% suurenemist alfaepoetiini pluss standardravi saanud rühmas ja 15% suurenenud riski, mida ei saa statistiliselt välistada, metastaatilise rinnavähiga patsientidel, kes said keemiaravi ja kellele manustati ravimit selleks, et saavutada hemoglobiinisisaldus vahemikus 10...12 g/dl (6,2...7,5 mmol/l).

Ülalnimetatut arvestades peab mõnedel kliinilistel juhtudel kasvajaga patsientide aneemia kontrolli all hoidmiseks eelistama vereülekannet. Rekombinantsete erütropoetiinidega ravimise otsus peab põhinema kasu/riski vahekorra hindamisel koos patsiendiga, võttes arvesse konkreetset kliinilist konteksti. Hindamisel tuleb arvestada järgmisi tegureid: kasvaja tüüp ja aste, aneemia aste, elu eeldatav kestus, keskkond, kus patsienti ravitakse ja patsiendi eelistus (vt lõik 5.1).

Pahaloolumulise kasvajaga haigetel, kes saavad kemoterapiat, tuleb arvestada 2 kuni 3 nädalase viivitusega ESA manustamise ja erütropoetiini poolt indutseeritud punavereliblede tekke vahel enne, kui hinnata epoteiin alfaga ravi sobivust (patsiendil esineb transfusioonirisk).

#### Autoloogse vere eelneva kogumise programmis osalevad kirurgilised patsiendid

Tuleb järgida kõiki autoloogse vere eelneva kogumise programmiga seotud erihoiatusi ja ettevaatusabinõusid, eelkõige veremahu rutiinse asendamise suhtes.

#### Patsiendid enne suuremat plaanilist ortopeedilist operatsiooni

Perioperatiivselt tuleb alati juhendada headest verekäitlemistavatest.

Olulise ortopeedilise operatsiooni plaanilises järjekorras olevad patsiendid peavad saama adekvaatset antitrombootilist profülaktikat, kuna kirurgilistel (iseäranis kaasuva kardiovaskulaarse haigusega) patsientidel on suurenenud oht trombootiliste ja vaskulaarsete kahjustuste tekkeks. Lisaks peab olema eriti ettevaatlik patsientide korral, kellel on eelsoodumus DVT-de tekkeks. Samuti ei saa välistada, et hemoglobiini algväärtuste > 13 g/dl (> 8,1 mmol/l) korral võib ravi alfaepoetiiniga olla seotud postoperatiivsete trombootiliste/vaskulaarsete tüsistuste suurenenud tekkeohuga. Seetõttu ei ole alfaepoetiini kasutamine lubatud patsientidel, kelle hemoglobiinisisaldus on ravieelselt > 13 g/dl (> 8,1 mmol/l).

#### Abiained

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi süsteli kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba”.

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Puuduvad tõendid, et alfaepoetiin mõjutab teiste ravimite metabolismi. Erütropoesi vähendavad ravimid võivad vähendada ravivastust alfaepoetiinile.

Kuna tsüklosporiin seondub punalibledega (*red blood cells*, RBC-d), on ravimi koostoimevõimalus siiski olemas. Kui alfaepoetiini manustatakse koos tsüklosporiiniga, tuleb jälgida viimase kontsentratsiooni seerumis ja hematokriti tõusu korral tsüklosporiini annust muuta.

Puuduvad tõendid, et alfaepoetiini koostoime granulotsüütide kolooniaid stimuleeriva faktori (G-CSF) või granulotsüütide-makrofaagide kolooniaid stimuleeriva faktoriga (GM-CSF) mõjutab kasvaja biopsiamaterjali hematoloogilist diferentseerumist või proliferatsiooni *in vitro*.

Metastaatilise rinnavähiga täiskasvanud naissoost patsientidel ei mõjutanud 40 000 RÜ/ml alfaepoetiini subkutaanne manustamine koos trastusumabiga (annuses 6 mg/kg) trastusumabi farmakokineetilisi omadusi.

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

##### Rasedus

Alfaepoetiini kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Sellest lähtuvalt, alfaepoetiini võib rasedatele manustada ainult juhul, kui ravist oodatav kasu ületab võimaliku ohu lootele. Alfaepoetiini ei ole soovitatav kasutada rasedatel autoloogse vere eelneva kogumise programmis osalevatel kirurgilistel patsientidel.

##### Imetamine

Ei ole teada, kas eksogeenne alfaepoetiin eritub rinnapiima.

Imetavatel naistel tuleb alfaepoetiini kasutamisel olla ettevaatlik. Rinnaga toitmise katkestamine või alfaepoetiiniga ravi katkestamine/jätkamine, tuleb otsustada arvestades imetamise kasu lapsele ja alfaepoetiinravi kasu naisele.

Alfaepoetiini ei ole soovitatav kasutada imetavatel autoloogse vere eelneva kogumise programmis osalevatel kirurgilistel patsientidel.

##### Fertiilsus

Puuduvad hindamisuuringud alfaepoetiini potentsiaalse toime kohta meeste või naiste fertiilsusele.

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Epoetin alfa HEXAL-il ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

#### **4.8 Kõrvaltoimed**

##### Ohutusprofili kokkuvõte

Alfaepoetiinravi korral on kõige sagedamaks kõrvaltoimeks annusest sõltuv vererõhu tõus või juba olemasoleva hüpertensiooni süvenemine. Soovitatakse jälgida, eeskätt ravi algusfaasis, patsientide vererõhku (vt lõik 4.4).

Alfaepoetiiniga läbiviidud kliinilistes uuringutes kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed on kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine, püreeksia ja peavalu. Gripilaadsed sümptomid võivad tekkida eriti ravi algusfaasis.

Neerupuudulikkusega, dialüüsravi veel mitte saavatel täiskasvanud patsientidel läbi viidud pikendatud manustamisintervallidega annustamise uuringutes teatati hingamisteede tursest, mis hõlmab ülemiste hingamisteede turset, ninakinnisust ja nasofarüngiiti.

ESA-sid saavatel patsientidel on täheldatud trombembooliliste tüsistuste (TVE) esinemissageduse suurenemist (vt lõik 4.4).

#### Kõrvaltoimete tabel

25-s randomiseeritud topeltpimedas platseebo- või standardravi kontrolliga 3417 patsienti hõlmanud uuringus hinnati alfaepoetiini üldist ohutusprofiili 2094-l aneemiaga uuritaval. Kaasatud olid alfaepoetiiniga ravitud 228 CRF-iga uuritavat 4-s kroonilise neerupuudulikkuse uuringus (2 uuringut dialüüsieelselt [N = 131 ravitavat CRF-iga uuritavat] ja 2 dialüüsi ajal [N = 97 ravitavat CRF-iga uuritavat]); 1404 ravitavat pahaloomulise kasvajaga uuritavat 16-s keemiaravist põhjustatud aneemia uuringus; 147 ravitavat uuritavat 2-s autoloogse vere doonorluse uuringus, 213 ravitavat uuritavat ühes perioperatiivsel ajal läbi viidud uuringus ning 102 ravitavat uuritavat 2-s MDS-i uuringus. Alfaepoetiiniga ravitud  $\geq 1\%$  uuritavatest esinenud kõrvaltoimed neis uuringutes on toodud allolevas tabelis.

Esinemissageduse hinnang: väga sage ( $\geq 1/10$ ); sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ); harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ); väga harv ( $< 1/10\ 000$ ), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

MedDRA organsüsteemi klassifikatsioon	Kõrvaltoime (eelistermini tase)	Sagedus
Vere ja lümfisüsteemi häired	Isoleeritud erütrotsütaarne aplaasia <sup>3</sup> , Trombotsüteemia	Harv
Ainevahetus- ja toitumishäired	Hüperkaleemia <sup>1</sup>	Aeg-ajalt
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkus <sup>3</sup>	Aeg-ajalt
	Anafülaktiline reaktsioon <sup>3</sup>	Harv
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Sage
	Krambid	Aeg-ajalt
Vaskulaarsed häired	Hüpertensioon, venoosne ja arteriaalne tromboos <sup>2</sup>	Sage
	Hüpertensiivne kriis <sup>3</sup>	Teadmata
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Köha	Sage
	Hingamisteede turse	Aeg-ajalt
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine	Väga sage
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve	Sage
	Urtikaaria <sup>3</sup>	Aeg-ajalt
	Angioneurootiline ödeem <sup>3</sup>	Teadmata
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Artralgia, luuvalu, müalgia, valu jäsemetes	Sage
Kaasasündinud, perekondlikud ja geneetilised häired	Äge porfüüria <sup>3</sup>	Harv
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Püreksia	Väga sage
	Külmavärinad, gripilaadsed sümptomid, manustamiskoha reaktsioon, perifeerne ödeem	Sage
	Ebaefektiivne ravim <sup>3</sup>	Teadmata
Uuringud	Erütropoetiini vastaste antikehade suhtes positiivne	Harv
<p><sup>1</sup> Sage dialüüsi korral</p> <p><sup>2</sup> Siia kuuluvad arteriaalsed ja venoossed, surmaga või mitte surmaga lõppenud juhtumid, nt süvaveenitromboos, kopsuemboolid, võrkkesta tromboos, arteriaalne tromboos (sh müokardiinfarkt), tserebrovaskulaarsed häired (sh ajuinfarkt ja aju hemorraagia), transitoorsed isheemilised atakid ja šundi tromboos (sh dialüüsiseadmetega seotud) ning arteriovenoosete šundi aneurüsmidega tromboos</p> <p><sup>3</sup> Nimetatud allolevas alalõigus ja/või lõigus 4.4</p>		



### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Teatatud on ülitundlikkusreaktsioonidest, sh nahalööbe (sh urtikaaria), anafülaksia ja angioödeemi juhud (vt lõik 4.4).

Ravieelselt normaalse või madala vererõhuga patsientide ravimisel alfaepoetiiniga on esinenud hüpertensiivset kriisi koos entsefalopaatia ja krampidega, mille korral on vajalik kohene raviarsti tähelepanu ja intensiivne ravi. Erilist tähelepanu tuleb pöörata migreenitaolisele tugevale peavalule kui võimalikule ohusignaalile (vt lõik 4.4).

Epoetiinraviga seoses on teatatud rasketest nahaga seotud kõrvaltoimetest, sealhulgas Stevensi-Johnsoni sündroomist (SJS) ja toksilisest epidermaalsest nekrolüüsist (TEN), mis võivad olla eluohtlikud või fataalsed (vt lõik 4.4).

Alfaepoetiini puhul on kuude- või aastatepikkuse ravi järel väga harva (< 1/10 000 juhtumit patsiendi kohta aastas) täheldatud antikehade poolt vahendatud isoleeritud erütrotsütaarse aplaasia teket (vt lõik 4.4). Rohkem juhtumeid on täheldatud subkutaanse manustamistega võrreldes intravenoosse manustamistega.

### Madala või I. keskastme riskiga MDS-iga täiskasvanud patsiendid

Randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga mitmekeskuselises uuringus 4 (4,7%) ilmnemise subjektidel trombemboolilised tüsistused (TVE) (äkkurum, isheemiline atakk, emboolia ja flebiit). Kõik TVE-d ilmnemise alfaepoetiiniga ravitud rühmas ning uuringu esimese 24 nädala jooksul. Kolm olid kinnitatult TVE-d ja viimase puhul (äkkurum) ei olnud trombembooliline tüsistus kinnitatud. Kahel subjektil esinesid olulised riskitegurid (kodade fibrillatsioon, südamepuudulikkus ja tromboflebiit).

### Hemodialüüsi saavad kroonilise neerupuudulikkusega lapsed

Kogemused hemodialüüsi saavate kroonilise neerupuudulikkusega lastega on kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgses kogemuses piiratud. Selles populatsioonis ei teatatud lastele spetsiifilistest kõrvaltoimetest, mida ei ole ülalolevas tabelis juba eelnevalt märgitud ega ühestki kõrvaltoimest, mis ei olnud kooskõlas esineva haigusega.

### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Alfaepoetiini terapeutiline laius on väga suur. Alfaepoetiini üleannustamine võib põhjustada sümptomeid, mis on seotud antud hormooni farmakoloogilise toimega. Väga kõrge hemoglobiinisalduse tekkimise korral võib osutada vajalikuks flebotoomia. Täiendav toetav ravi vastavalt vajadusele.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: aneemiavastased preparaadid, erütropoetiin ATC-kood: B03XA01.

Epoetin alfa HEXAL on bioloogiliselt sarnane ravimpreparaat. Täpne teave on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>.

## Toimemehhanism

Erütropoetiin (EPO) on glükoproteiin hormoon, mida peamiselt toodavad neerud vastuseks hüpoksiale ja mis on vere punaliblede (RBC) tootmise põhiregulaator. EPO osaleb erütroidsete rakkude arengu kõigis faasides ja sellel peamine toime avaldub erütroidse raku prekursori tasandil. Pärast EPO seondumist rakupinna retseptoriga aktiveerib see apoptoosi häirivad signaaliteisenduse teed ja stimuleerib erütroidsete rakkude proliferatsiooni.

Inimese rekombinantset EPO-1 (alfaepoetiin), mis esineb Hiina hamstrate munasarjade rakkudes, on 165 aminohappe järjestus, mis vastab täpselt inimese kuseelundite EPO-le; kaks neist on funktsionaalse analüüsi alusel eristamatud. Erütropoetiini molekulmass on 32 000...40 000 daltonit.

Erütropoetiin on kasvufaktor, mis stimuleerib peamiselt vere punaliblede tootmist.

Erütropoetiinireseptorid võivad esineda mitmete kasvajakude pinnal.

## Farmakodünaamilised toimed

### Terved vabatahtlikud

Pärast alfaepoetiini ühekordsete annuste (20 000 kuni 160 000 RÜ-d subkutaanselt) manustamist täheldati annusest sõltuvat ravivastust uuritavatele farmakodünaamilistele markeritele, sh retikulotsüütidele, vere punalibledele ja hemoglobiinile. Retikulotsüütide protsentuaalsed muutused avaldusid maksimaalsetel kontsentratsioonidel ja algväärtustele naasmisel väljendunud selgepiirilise kontsentratsiooni-aja profiilina. Vere punalibledele ja hemoglobiinile täheldati vähem väljendunud profiili. Üldkokkuvõttes suurenesid kõik farmakodünaamilised markerid lineaarselt ja annus saavutas maksimaalse ravivastuse suurimate annusetasemetega juures.

Edasiste farmakodünaamiliste uuringute käigus võrreldi 40 000 RÜ manustamist üks kord nädalas 150 RÜ/kg manustamisega 3 korda nädalas. Vaatamata erinevustele kontsentratsiooni-aja profiilil oli nende raviskeemide farmakodünaamiline ravivastus (mõõdetuna retikulotsüütide, hemoglobiini ja kõigi vere punaliblede protsentuaalsete muutustena) sarnane. Täiendavad uuringud võrdlesid alfaepoetiini 40 000 RÜ manustamist üks kord nädalas raviskeemiga, kus iga kahe nädala järel manustati subkutaanseid annuseid vahemikus 80 000 kuni 120 000 RÜ-d. Kokkuvõttes võib tervete uuritavatega läbi viidud farmakodünaamiliste uuringute alusel öelda, et manustamisskeem 40 000 RÜ-d üks kord nädalas näib olevat vere punaliblede tootmisele efektiivsem kui manustamisskeem üks kord iga kahe nädala järel, vaatamata täheldatud sarnasusele retikulotsüütide tootmises üks kord nädalas ja iga kahe nädala järel rakenduvate manustamisskeemide kasutamisel.

### Krooniline neerupuudulikkus

Alfaepoetiin stimuleerib erütropoeesi aneemiat põdevatel CRF-iga patsientidel, sh dialüüsitavatel ja dialüüsi ootavatel patsientidel. Esimene tõend ravivastuse esinemise kohta alfaepoetiinile on retikulotsüütide arvu suurenemine 10 päeva jooksul, millele järgneb vere punaliblede ja hemoglobiinisalduse ning hematokriti tõus, tavaliselt 2 kuni 6 nädala jooksul. Hemoglobiini muutused on patsienditi erinevad ja neid võivad mõjutada rauavarud ning kaasuvate meditsiiniliste probleemide olemasolu.

### Keemiaravist põhjustatud aneemia

Alfaepoetiini manustamisel 3 korda nädalas või üks kord nädalas suureneb aneemiat põdevatel pahaloomulise kasvajaga patsientidel, kes saavad keemiaravi, esimese ravikuu järgselt hemoglobiinisaldus ja vähe transfusioonivajadus.

Uuringus, kus võrreldi 150 RÜ/kg 3 korda nädalas manustamise ja 40 000 RÜ üks kord nädalas manustamise skeemi tervetel uuritavatel ja aneemiat põdevatel pahaloomulise kasvajaga uuritavatel, olid retikulotsüütide, hemoglobiini ja vere punaliblede koguarvu protsentuaalsete muutuste ajaprofiilid kahe manustamisskeemi korral sarnased nii tervetel kui ka aneemiat põdevatel pahaloomulise kasvajaga uuritavatel. Vastavate farmakodünaamiliste parameetrite AUC-d olid raviskeemide 150 RÜ/kg 3 korda nädalas ja 40 000 RÜ üks kord nädalas korral sarnased nii tervetel kui ka aneemiat põdevatel pahaloomulise kasvajaga uuritavatel.

Täiskasvanud operatsioonieelsete patsientide ravi autoloogse vere eelneva kogumise programmi käigus  
Alfaepoetiinil stimuleerib vere punaliblede tootmist autoloogse vere kogumise suurendamiseks ja hemoglobiinisalduse vähenemise piiramiseks mahukat plaanilist operatsiooni ootavatel täiskasvanud patsientidel, kellelt ei eeldata kogu perioperatiivse verevajaduse eeldeponeerimist. Suurimat toimet täheldatakse madala hemoglobiinisaldusega ( $\leq 13$  g/dl) patsientidel.

Mahukat plaanilist ortopeedilist operatsiooni ootavate täiskasvanud patsientide ravi  
Mahukat plaanilist ortopeedilist operatsiooni ootavatel patsientidel, kelle ravieelne hemoglobiinisaldus oli  $> 10$  kuni  $\leq 13$  g/dl, vähendas alfaepoetiin allogeensete ülekannete riski ja kiirendas erütroidrakkude taastumist (hemoglobiinisalduse ja hematokriti tõus ning retikulotsüütide arvu suurenemine).

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

##### Krooniline neerupuudulikkus

Alfaepoetiini on kliinilistes uuringutes uuritud aneemiat põdevatel CRF-iga täiskasvanud patsientidel, sh hemodialüüsi saavatel ja dialüüsi ootavatel patsientidel, et ravida aneemiat ja hoida hematokriti sihtsisaldus vahemikus 30 kuni 36%.

Kliinilistes uuringutes algannusega 50 kuni 150 RÜ/kg kolm korda nädalas suurenes hematokrit kliiniliselt olulisel määral ligikaudu 95% kõikidest patsientidest. Pärast ligikaudu kahekuulist ravi olid sisuliselt kõik patsiendid ülekandest sõltumatud. Pärast hematokriti sihtnäidu saavutamist määrati säilitusannus igale patsiendile individuaalselt.

Dialüüsitavate täiskasvanud patsientidega läbi viidud kolmes suurimas kliinilises uuringus oli hematokriti hoidmiseks vahemikus 30 kuni 36% vajalik keskmine säilitusannus ligikaudu 75 RÜ/kg, manustatuna 3 korda nädalas.

Topeltpimedas platseebokontrolliga mitmekeskuselises elukvaliteedi uuringus hemodialüüsitavatel CRF-iga patsientidel ilmnes alfaepoetiiniga ravitud patsientidel kliiniliselt ja statistiliselt märkimisväärne paranemine võrreldes platseeborühmaga, kui pärast kuuekuulist ravi mõõdeti väsimust, füüsilisi sümptomeid, suhteid ja depressiooni (neeruhaiguse küsimustik). Alfaepoetiiniga ravitud rühma kuuluvad patsiendid kaasati ka avatud jätku-uuringusse, milles ilmnes nende patsientide elukvaliteedi paranemine, mis säilis täiendavad 12 kuud.

##### Kroonilise neerupuudulikkusega täiskasvanud patsiendid, kes ei ole veel dialüüsravil

Kliinilistes uuringutes, kus dialüüsi mittesaavaid CRF-iga patsiente raviti alfaepoetiiniga, oli ravi keskmine kestus peaaegu viis kuud. Nende patsientide ravivastus alfaepoetiinravile sarnanes dialüüsi saavate patsientide ravivastusega. Dialüüsi mittesaavatel CRF-iga patsientidel tõusis hematokrit annusest sõltuvalt ja püsivalt, kui alfaepoetiini manustati intravenoosselt või subkutaanselt. Sarnast hematokriti tõusu täheldati alfaepoetiini manustamisel emmal-kummal viisil. Lisaks sellele hoidis alfaepoetiin (annustevahemikus 75 kuni 150 RÜ/kg nädalas) hematokriti kuni kuue jooksul vahemikus 36 kuni 38%.

Kahes alfaepoetiini pikendatud manustamisintervalli uuringus (3 korda nädalas, üks kord nädalas, üks kord iga 2 nädala järel ja üks kord iga 4 nädala järel) ei suutnud mõned pikema manustamisintervalliga patsiendid säilitada piisavat hemoglobiinisaldust ja vastasid hemoglobiini protokollis määratletud eemaldamiskriteeriumi tingimustele (0% üks kord nädalas ravi saanute rühmas, 3,7% üks kord iga 2 nädala järel ravi saanute rühmas ja 3,3% üks kord iga 4 nädala järel ravi saanute rühmas).

Randomiseeritud prospektiivses uuringus hinnati 1432 aneemiat põdevat kroonilise neerupuudulikkusega patsienti, kes ei saanud dialüüsi. Patsientidele määrati alfaepoetiinravi, mille eesmärgiks oli säilitada hemoglobiinisaldust tasemel 13,5 g/dl (soovitavast hemoglobiinisaldusest suurem) või 11,3 g/dl. Raskekujuline kardiovaskulaarne tüsistus (surm, müokardiinfarkt, insult või hospitaliseerimine südame paispuudulikkuse tõttu) tekkis suurema hemoglobiinisaldusega rühmas 125-1 (18%) patsiendil 715-st võrreldes 97 patsiendiga (14%) 717-st väiksema hemoglobiinisaldusega rühmas (riskitiheduste suhe [HR] 1,3; 95% usaldusvahemik: 1,0; 1,7,  $p = 0,03$ ).

Erütropoeesi stimuleerivate ainete (ESA-d) kliiniliste uuringute ühendatud *post-hoc*-analüüsid on läbi viidud kroonilise neerupuudulikkusega patsientidel (dialüüsi saavad, dialüüsi mitte saavad, suhkurtõvega ja ilma suhkurtõveta patsiendid). Uuringus täheldati igal põhjusel suremuse, kardiovaskulaarsete ja tserebrovaskulaarsete sündmuste tekkeriski suurenemise tendentsi, mis seostus suuremate kumulatiivsete ESA annustega, sõltumata suhkurtõve või dialüüsi olekust (vt lõik 4.2 ja lõik 4.4).

#### *Kemoteraapiast tingitud aneemiaga patsientide ravi*

Alfaepoetiini on kliinilistes uuringutes uuritud aneemiat põdevatel lümfoidsete ja soliidtuumoritega täiskasvanud patsientidel ning erinevaid keemiaraviskeeme, sh plaatinat sisaldavad ja mittesisaldavad skeemid, saavatel patsientidel. Nendes uuringutes suurenes aneemiat põdevate pahaloomulise kasvajaga patsientidel alfaepoetiini 3 korda nädalas ja üks kord nädalas manustamisel pärast esimest ravikuud hemoglobiinisaldus ning vähenes ülekandevajadus. Mõnedes uuringutes järgnes topeltpimedale faasile avatud uuringufaas, kus kõik patsiendid said alfaepoetiini ja neil täheldati toime säilumist.

Olemasolevad tõendid lubavad eeldada, et hematoloogiliste pahaloomuliste kasvajatega ja soliidtuumoritega patsiendid reageerivad alfaepoetiinravile võrdväärselt ning et luuüdi kasvajainfiltraadiga või kasvajainfiltraadita patsiendid reageerivad alfaepoetiinravile võrdväärselt. Keemiaravi uuringutes oli alfaepoetiini- ja platseeborühmades täheldatud keemiaravi intensiivsus alfaepoetiiniga ja platseeboga ravitud patsientidel võrreldav neutrofiilide ajakõvera alla jääva sarnase pindala poolest, samuti patsientide sarnase osakaalu poolest nendes alfaepoetiiniga ja platseeboga ravitud rühmades, kus neutrofiilide absoluutarv langes allapoole 1000 ja 500 rakku/ $\mu$ l.

Prospektiivses randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrollitud kliinilises uuringus 375 aneemiaga patsiendil, kellel esines mitte-müeloidne vähk ja kes said plaatinat mittesisaldavat kemoteraapiat, täheldati olulist aneemia sümptomaatika (väsimus, energialangus, aktiivsuse vähenemine) taandumist mõõdetuna järgnevate skaalade abil: FACT-An üldine skaala (*Functional Assessment of Cancer Therapy – Anaemia*), FACT-An väsimusskaala ja CLAS-skaala (*Cancer Linear Analogue Scale*). Kahes väiksemas randomiseeritud platseebokontrollitud kliinilises uuringus ei õnnestunud näidata elukvaliteedi paranemist EROTC-QLQ-C30 ja CLAS skaalade alusel.

Elulemust ja tuumori progresseerumist on uuritud viies suures kontrollitud uuringus, mis hõlmasid kokku 2833 patsienti. Viiest uuringust neli olid topeltpimedad platseebokontrolliga uuringud ja üks avatud uuringuplaaniga uuring. Need uuringud hõlmasid kas keemiaravi saavaid patsiente (kaks uuringut) või kasutasid patsientide populatsioone, kellele ESA-d ei ole näidustatud: aneemia vähktõvega patsientidel, kes ei saa keemiaravi ning kiiritusravi saavatel pea- ja kaelapiirkonna vähiga patsientidel. Soovitud hemoglobiinisaldus oli kahes uuringus  $> 13$  g/dl (8,1 mmol/l), ülejäänud kolmes uuringus aga 12 kuni 14 g/dl (7,5 kuni 8,7 mmol/l). Avatud uuringuplaaniga uuringus ei täheldatud üldise elulemuse erinevust inimese rekombinantset erütropoetiini saanud patsientide ja kontrollrühma vahel. Neljas platseebokontrolliga uuringus oli üldise elulemuse riskitiheduste suhe (hazard ratio, HR) vahemikus 1,25 kuni 2,47 kontrollrühma kasuks. Need uuringud on näidanud, et kontrollrühmaga võrreldes esineb püsiv, teadmata põhjustega ja statistiliselt oluline suremuse tõus erinevate sageliesinevate kasvajatega patsientidel, kes kaasuva aneemia tõttu saavad raviks inimese rekombinantset erütropoetiini. Erinevused tromboosi ja teiste seotud tüsistuste tekkesageduses inimese rekombinantset erütropoetiini saanud patsientide ja kontrollrühma vahel ei anna rahuldavat seletust üldist elulemust puudutavatele tulemustele nendes ravimuuringutes.

Patsienditasemel andmete analüüs on tehtud enam kui 13 900 vähihaige patsiendi kohta (kes said kemoteraapia, kiiritusravi, kemoteraapia ja kiiritusravi kombinatsiooni või ei saanud üldse ravi), kes osalesid mitmete epoetiinidega seotud 53 kontrollitud kliinilises uuringus. Üldise elulemuse andmete metaanalüüs näitas, et hinnanguline riskitiheduste suhe 1,06 oli kontrollrühma kasuks (95% CI: 1,00, 1,12; 53 uuringut ja 13 933 patsienti) ja kemoteraapiat saavatel vähihaigetel patsientidel oli üldise elulemuse riskitiheduste suhe 1,04 (95% CI: 0,97, 1,11; 38 uuringut ja 10 441 patsienti). Metaanalüüsid näitasid järjepidevalt ka trombembooliliste tüsistuste märkimisväärselt suurenenud suhtelist ohtu vähihaigetel patsientidel, kes said samaaegselt ravi inimese erütropoetiiniga (vt lõik 4.4).

2098 aneemiaga naisel, kes põdesid metastaatilist rinnavähki ja said esimese valiku või teise valiku keemiaravi, tehti randomiseeritud avatud mitmekeskuseline uuring. See oli samaväärsuse uuring

eesmärgiga välistada vähi progresseerumise või letaalsuse riski 15% suurenemine alfaepoetiini pluss standardravi saamisel võrreldes ainult standardraviga. Kliiniliste andmete kogumise lõppkuupäeval oli haiguse progresseerumise kohta antud uurija hinnangu kohaselt progresseerumiseta elulemuse mediaan 7,4 kuud mõlemas ravirühmas (HR 1,09; 95% CI: 0,99; 1,20), mis näitas uuringu eesmärkide mittesaavutamist. Oluliselt vähem patsiente said erütrotsüütide ülekannet alfaepoetiini pluss standardravi rühmas (5,8% vs 11,4%); kuid oluliselt suuremal arvul alfaepoetiini pluss standardravi rühma patsientidel esines trombemboolilisi tüsistusi (2,8% vs 1,4%). Lõppanalüüsis teatati 1653 surmast. Üldise elulemuse mediaan alfaepoetiini pluss standardravi rühmas oli 17,8 kuud võrreldes 18,0 kuuga ainult standardravi saanute rühmas (HR 1,07; 95% CI: 0,97; 1,18). Progressioonini kuluv mediaanne aeg põhinedes uurija poolt määratud progresseeruva haigusel oli 7,5 kuud alfaepoetiini pluss standardravi rühmas ning 7,5 kuud standardravi rühmas (HR 1,099, 95% CI: 0,998; 1,210). Progressioonini kuluv mediaanne aeg põhinedes IRC poolt määratud progresseeruva haigusel oli 8,0 kuud alfaepoetiini pluss standardravi rühmas ja 8,3 kuud standardravi rühmas (HR 1,033, 95% CI: 0,924; 1,156).

#### Autoloogse vere eelneva kogumise programm

Alfaepoetiini toimet autoloogse vere võtmise lihtsustamisel madala hematokritiga ( $\leq 39\%$  ja rauadefitsiidist põhjustatud aneemia puudumine) patsientidel, kellele planeeritakse teha suuremahulist ortopeedilist operatsiooni, hinnati 204 patsiendil topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus ning 55 patsiendil ühepoolset pimedas platseebokontrolliga uuringus.

Topeltpimedas uuringus raviti patsiente alfaepoetiiniga annuses 600 RÜ/kg või platseeboga intravenoosselt üks kord ööpäevas iga 3 kuni 4 päeva järel 3 nädala vältel (kokku 6 annust). Keskmiselt suutsid alfaepoetiiniga ravitud patsiendid eeldeponeerida märkimisväärselt rohkem vereühikuid (4,5 ühikut) kui platseeboga ravitud patsiendid (3,0 ühikut).

Ühepoolset pimedas uuringus raviti patsiente alfaepoetiiniga 300 RÜ/kg või 600 RÜ/kg platseeboga intravenoosselt üks kord ööpäevas iga 3 kuni 4 päeva järel 3 nädala vältel (kokku 6 annust). Alfaepoetiiniga ravitud patsiendid suutsid samuti eeldeponeerida märkimisväärselt rohkem vereühikuid (alfaepoetiin 300 RÜ/kg = 4,4 ühikut; alfaepoetiin 600 RÜ/kg = 4,7 ühikut) kui platseeboga ravitud patsiendid (2,9 ühikut).

Alfaepoetiinravi vähendas ekspositsiooniriski allogeensele verele 50% võrreldes alfaepoetiini mitte saavate patsientidega.

#### Suuremahuline plaaniline ortopeediline operatsioon

Alfaepoetiini (300 RÜ/kg või 100 RÜ/kg) toimet allogeense vereülekanne ekspositsioonile on hinnatud platseebokontrolliga topeltpimedas kliinilises uuringus rauadefitsiidita täiskasvanud patsientidel, kellel seisis ees plaaniline suuremahuline ortopeediline puusa- või põlveoperatsioon. Alfaepoetiini manustati subkutaanselt 10-1 päeval enne operatsiooni, operatsioonipäeval ja neljal päeval pärast operatsiooni. Patsiendid stratifitseeriti vastavalt nende hemoglobiinisisalduse algväärtusele ( $\leq 10$  g/dl,  $> 10$  kuni  $\leq 13$  g/dl ja  $> 13$  g/dl).

Alfaepoetiin 300 RÜ/kg vähendas allogeense ülekanne riski märkimisväärselt patsientidel, kelle ravieelne hemoglobiinisisaldus oli  $> 10$  kuni  $\leq 13$  g/dl. Ülekannet vajas 16% alfaepoetiiniga annuses 300 RÜ/kg ravitud patsientidest, 23% alfaepoetiiniga annuses 100 RÜ/kg ravitud patsientidest ja 45% platseeboga ravitud patsientidest.

Avatud, paralleelrühmadega uuringus rauadefitsiidita täiskasvanutel, kellel seisis ees plaaniline suuremahuline ortopeediline puusa- või põlveoperatsioon ja kelle ravieelne hemoglobiinisisaldus oli  $\geq 10$  kuni  $\leq 13$  g/dl, võrreldi alfaepoetiini manustamist annuses 300 RÜ/kg subkutaanselt 10-1 päeval enne operatsiooni, operatsioonipäeval ja neljal päeval pärast operatsiooni alfaepoetiini manustamisega annuses 600 RÜ/kg subkutaanselt üks kord nädalas 3 nädala vältel enne operatsiooni ja operatsioonipäeval.

Alates ravieelsest ajast kuni operatsioonieelse ajani suurenes hemoglobiinisisaldus 600 RÜ/kg kord nädalas saavas rühmas (1,44 g/dl) keskmiselt kaks korda võrreldes 300 RÜ/kg üks kord ööpäevas saava

rühma näitajatega (0,73 g/dl). Keskmise hemoglobiinisisaldus oli kahes ravirühmas operatsioonijärgsel perioodil sarnane.

Mõlemas ravirühmas täheldatud erütropoetiline ravivastus andis tulemuseks sarnased ülekandemäärad (16% 600 RÜ/kg üks kord nädalas saavas rühmas ja 20% 300 RÜ/kg üks kord ööpäevas saavas rühmas).

#### *Madala või 1. keskastme riskiga MDS-iga täiskasvanud patsientide ravi*

Randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga mitmekeskuselises uuringus hinnati alfaepoetiini tõhusust ja ohutust aneemiaga täiskasvanud patsientidel, kellel oli madala või 1. keskastme riskiga MDS.

Uuringus osalejad liigitati seerumi erütropoetiini (sEPO) taseme ja eelnevate vereülekannete alusel sõelumise hetkel. < 200 mÜ/ml valimikihi peamised algtaseme näitajad on esitatud alltoodud tabelis.

#### **Uuringus osalejate, kelle sEPO sõelumise hetkel oli < 200 mÜ/ml, algtaseme näitajad**

Kokku (N) <sup>b</sup>	Randomiseeritud	
	Alfaepoetiin	Platseebo
	85 <sup>a</sup>	45
Sõelumisel sEPO < 200 mÜ/ml (N)	71	39
Hemoglobiin (g/l)		
N	71	39
Keskmine	92,1 (8,57)	92,1 (8,51)
Mediaan	94,0	96,0
Vahemik	(71, 109)	(69, 105)
Keskvaartuse 95% usaldusvahemik	(90,1, 94,1)	(89,3, 94,9)
Eelnevad vereülekanded		
N	71	39
Jah	31 (43,7%)	17 (43,6%)
≤ 2 vereühikut	16 (51,6%)	9 (52,9%)
> 2 ja ≤ 4 vereühikut	14 (45,2%)	8 (47,1%)
> 4 vereühikut	1 (3,2%)	0
Ei	40 (56,3%)	22 (56,4%)

<sup>a</sup> ühe uuringus osaleja kohta sEPO andmed puudusid

<sup>b</sup> ≥ 200 mÜ/ml valimikihis oli 13 osalejat alfaepoetiiniga ravitavas rühmas ja 6 osalejat platseeborühmas

Erütroidrakkude vastus oli määratletud vastavalt rahvusvahelise tööühik (International Working Group, IWG) 2006. a kriteeriumitele kui hemoglobiinisisalduse suurenemine ≥ 1,5 g/dl algtasemelt või üle kantud vereühikute absoluutarvu vähenemine vähemalt 4 ühiku võrra iga 8 nädala kohta võrreldes 8 nädalaga enne algtaset ning vastuse kestus vähemalt 8 nädalat.

Erütroidrakkude vastus uuringu esimese 4 nädala jooksul ilmnis 27-l osalejal 85-st (31,8%) alfaepoetiiniga ravitud rühmas võrreldes 2-l osalejal 45-st (4,4%) platseeborühmas (p < 0,001). Kõik ravile vastavad osalejad olid sõelumise hetkel valimikihis sEPO < 200 mÜ/ml. Selles valimikihis ilmes 20-l osalejal 40-st (50%), kes ei olnud eelnevalt vereülekandeid saanud, erütroidrakkude vastus esimese 24 nädala jooksul võrreldes 7-l osalejal 31-st (22,6%), kellele oli eelnevalt vereülekandeid tehtud (kaks eelnevalt vereülekandeid saanud osalejat saavutasid tulemusnäitaja, mis põhines üle kantud vereühikute absoluutarvu vähenemisel vähemalt 4 ühiku võrra iga 8 nädala kohta võrreldes 8 nädalaga enne algtaset).

Aja mediaan algtasemest esimese ülekandeni oli alfaepoetiiniga ravitud rühmas statistiliselt oluliselt pikem kui platseebo korral (49 vs. 37 päeva; p = 0,046). Pärast 4 ravinädalat pikenes aeg esimese vereülekandeni alfaepoetiini rühmas täiendavat (142 vs. 50 päeva, p = 0,007). Vereülekandeid saavate osalejate protsent alfaepoetiiniga ravitud rühmas vähenes 51,8%-lt 8 nädalal enne algtaset 24,7%-le nädalatel 16 kuni 24 võrreldes platseeborühmaga, milles ilmnis samal perioodil vereülekannete määra tõus 48,9%-lt 54,1%-le.

## Lapsed

### Krooniline neerupuudulikkus

Alfaepoetiini hinnati avatud randomiseerimata, avatud annusevahemikuga 52-nädalases kliinilises uuringus CRF-iga lastel, kes said hemodialüüsi. Uuringusse kaasatud patsientide vanuse mediaan oli 11,6 aastat (vahemik 0,5 kuni 20,1 aastat).

Alfaepoetiini manustati dialüüsi järgselt intravenoosselt 75 RÜ/kg üks kord nädalas jagatuna 2 või 3 annuseks, tiitrituna 75 RÜ/kg võrra üks kord nädalas 4-nädalaste intervallidega (maksimaalselt kuni 300 RÜ/kg üks kord nädalas), et saavutada hemoglobiinisalduse tõus 1 g/dl/kuus. Soovitud hemoglobiinisalduse vahemik oli 9,6 kuni 11,2 g/dl. 81% patsientidest saavutas selle hemoglobiinisalduse. Eesmärgini jõudmiseks kulus keskmiselt 11 nädalat ja annuse mediaan eesmärgi saavutamise ajal oli 150 RÜ/kg üks kord nädalas. Eesmärgi saavutanud patsientidest 90% saavutas selle annustamisskeemiga 3 korda nädalas.

Pärast 52 nädala möödumist jäi uuringusse 57% patsientidest, kellele manustatud annuse mediaan oli 200 RÜ/kg üks kord nädalas.

Kliinilised andmed subkutaanse manustamise kohta lastel on piiratud. 5 väikses avatud kontrollita uuringus (patsientide arv jäi vahemikku 9...22, koguarv N = 72) manustati alfaepoetiini lastele subkutaanselt algannustes 100 RÜ/kg/nädalas kuni 150 RÜ/kg/nädalas koos võimalusega suurendada annust kuni 300 RÜ/kg/nädalas. Nendes uuringutes osalejatest enamik olid predialüüsi patsiendid (N = 44), 27 olid peritoneaaldialüüsitavad patsiendid ja 2 olid hemodialüüsitavad patsiendid vanuses 4 kuud kuni 17 aastat. Üldkokkuvõttes on neil uuringutel metodoloogilised piirangud, kuid ravi seostati positiivsete trendidega suurema hemoglobiinisalduse suunas. Ühestki ettenägematust kõrvaltoimest ei teatatud (vt lõik 4.2).

### Keemiaravist põhjustatud aneemia

Alfaepoetiini annust 600 RÜ/kg (manustatuna intravenoosselt või subkutaanselt üks kord nädalas) hinnati 16-nädalases randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus ja 20-nädalases randomiseeritud kontrolliga avatud uuringus aneemiaga lastel, kes said müelosupressiivset keemiaravi erinevate lapsea mittemüeloidsete pahaloomuliste kasvujate vastu.

16-nädalases uuringus (n = 222) puudus alfaepoetiinravi saanud patsientide korral statistiliselt oluline toime laste tervise- ja elukvaliteedi uuringu või selle uuringu vähi mooduli (*Paediatric Quality of Life Inventory, Cancer Module*) patsientide ja vanemate antud skooridele võrreldes platseeboga (esmane tulemusnäitaja). Lisaks puudus statistiline erinevus erütrotsüütide massi ülekannet vajavate patsientide osakaalude vahel alfaepoetiini ja platseebo rühmas.

20-nädalases uuringus (n = 225) ei täheldatud olulist erinevust esmase tulemusnäitaja osas, st pärast 28 päeva erütrotsüütide ülekannet vajavate patsientide osakaalus (62% alfaepoetiini patsientidest vs. 69% standardravi saavatest patsientidest).

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Imendumine

Subkutaanse süstimise järgselt saabub alfaepoetiini maksimaalne seerumikontsentratsioon 12 kuni 18 tundi pärast annustamist. Mitme 600 RÜ/kg üks kord nädalas subkutaanselt manustatava annuse järgselt akumulierumist ei toimunud.

Subkutaanselt süstitava alfaepoetiini absoluutne biosaadavus on tervetel uuritavatel ligikaudu 20%.

### Jaotumine

Pärast tervetele uuritavatele 50 ja 100 RÜ/kg intravenoosset manustamist oli keskmine jaotusruumala 49,3 ml/kg. Alfaepoetiini intravenoosse manustamise järgselt kroonilise neerupuudulikkusega uuritavatele oli jaotusruumala vastavalt vahemikus 57 kuni 107 ml/kg pärast ühe annuse manustamist

(12 RÜ/kg) ja 42 kuni 64 ml/kg pärast mitme annuse manustamist (48 kuni 192 RÜ/kg). Seega on jaotusruumala pisut suurem kui plasmaruum.

#### Eritumine

Alfaepoetiini poolväärtusaeg korduvate veenisistest manustamiste järgselt on tervetel uuritavatel ligikaudu 4 tundi.

Poolväärtusaeg subkutaanse süstimise korral on tervetel uuritavatel hinnanguliselt ligikaudu 24 tundi.

Tervetel uuritavatel oli keskmine CL/F annustamisskeemiga 150 RÜ/kg 3 korda nädalas ja 40 000 RÜ üks kord nädalas vastavalt 31,2 ja 12,6 ml/h/kg. Aneemiat põdevatel pahaloomulise kasvajaga uuritavatel oli keskmine CL/F annustamisskeemiga 150 RÜ/kg 3 korda nädalas ja 40 000 RÜ üks kord nädalas vastavalt 45,8 ja 11,3 ml/h/kg. Enamikul aneemiat põdevatel pahaloomulise kasvajaga uuritavatel, kes said tsüklilist keemiaravi, oli CL/F väiksem pärast subkutaanseid annuseid 40 000 RÜ üks kord nädalas ja 150 RÜ/kg 3 korda nädalas, võrreldes tervetel uuritavatel esinenud näitajatega.

#### Lineaarsus/mittelineaarsus

Tervetel uuritavatel ilmnis alfaepoetiinisalduse annusega proportsionaalne suurenemine seerumis pärast annuste 150 ja 300 RÜ/kg 3 korda nädalas intravenooset manustamist. Alfaepoetiini üksikannuste 300 kuni 2400 RÜ/kg subkutaanne manustamine tõi kaasa lineaarse suhte keskmise  $C_{max}$ -i ja annuse ning keskmise AUC ja annuse vahel. Tervetel uuritavatel täheldati pöördusuhet näiva kliirensi ja annuse vahel.

Manustamisintervalli pikendamist (40 000 RÜ üks kord nädalas ja 80 000, 100 000 ning 120 000 RÜ iga kahe nädala järel) uurivates uuringutes täheldati püsikontsentratsiooni seisundis lineaarset, kuid mitte annusega proportsionaalset suhet keskmise  $C_{max}$ -i ja annuse ning keskmise AUC ja annuse vahel.

#### Farmakokineetilised/farmakodiinamilised toimed

Alfaepoetiinil on hematoloogilistele näitajatele annusest sõltuv toime, mis ei sõltu manustamistest.

#### Lapsed

Kroonilise neerupuudulikkusega lastel on pärast alfaepoetiini mitmikannuse intravenooset manustamist teatatud ligikaudu 6,2- kuni 8,7-tunnisest poolväärtusajast. Laste ja noorukite alfaepoetiini farmakokineetiline profiil näib olevat sarnane täiskasvanute omaga.

Farmakokineetilised andmed vastsündinute kohta on piiratud.

Uuring 7 enneaegsel, väga väikese sünnikaaluga vastsündinul ja 10 tervel täiskasvanul, kellele manustati intravenooselt erütropoetiini, näitas, et jaotusruumala oli ligikaudu 1,5...2 korda suurem enneaegsetel vastsündinutel kui tervetel täiskasvanutel ja kliirens oli ligikaudu 3 korda kiirem enneaegsetel vastsündinutel kui tervetel täiskasvanutel.

#### Neerukahjustus

Kroonilise neerupuudulikkusega patsientidel on intravenooselt manustatud alfaepoetiini poolväärtusaeg võrreldes tervete uuritavatega pisut pikenenud (ligikaudu 5 tundi).

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Korduvtoksilisuse uuringutes koerte ja rottidega (ent mitte ahvidega) seostati alfaepoetiinravi subkliinilise luuüdi fibroosiga. Luuüdi fibroos on kroonilise neerupuudulikkuse üks teadaolevaid tüsistusi ning võib olla seotud sekundaarse hüperparatüreoosiga või muude (seni teadmata) põhjustega. Luuüdi fibroosi esinemissagedus ei suurenenud hemodialüüsi patsientidel, keda raviti alfaepoetiiniga 3 aastat, võrreldes kontrollgrupiks olnud dialüüsipatsientidega, kes alfaepoetiiniga ravi ei saanud.

Alfaepoetiin ei põhjusta bakteriaalset geenimutatsiooni (Amesi katse), kromosoomianomaaliaid imetajate rakkudes, pisituumasid hiirtel ega geenimutatsioone HGPRT asukohas.



Pikaajalisi kartsinogeensuuringuid ei ole seni läbi viidud. Kirjanduses olevad vastukäivad andmed, mis põhinevad inimese kasvajakoe uuringutel *in vitro*, lubavad oletada, et erütropoetiinid võivad olulisel määral mõjutada kasvajakude proliferatsiooni. Selle tähtsus kliinilises praktikas ei ole teada.

Inimese luuüdirakkude rakukultuurides stimuleerib alfaepoetiin konkreetselt erütropoeesi ega mõjuta leukopoeesi. Alfaepoetiini tsütotoksilist toimet luuüdi rakkudele ei suudetud tuvastada. Loomkatsed on näidanud, et alfaepoetiin vähendab loote kehakaalu, aeglustab luustumist ja suurendab lootesuremust annustes (nädala kohta), mis ületavad ligikaudu 20 korda inimesele soovituslikku annust nädala kohta. Muutusi lootel põhjendatakse emaslooma langenud kaaluüibega.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Naatriumdiveinikfosfaatdihüdraat  
Dinaatriumfosfaatdihüdraat  
Naatriumkloriid  
Glütsiin  
Polüsorbaat 80  
Süstevesi  
Soolhape (pH reguleerimiseks)  
Naatriumhüdrosiid (pH reguleerimiseks)

### **6.2 Sobimatus**

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

2 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida ja transportida külmas (2°C kuni 8°C). Seda temperatuurivahemikku tuleb täpselt säilitada kuni ravimi patsiendile manustamiseni.

Ambulatoorsel kasutamisel võib ravimi külmkapist välja võtta, seda asendamata, maksimaalselt 3 päevaks temperatuuril kuni 25°C. Kui ravim ei ole selle aja möödudes ära kasutatud, tuleb see ära visata.

Mitte lasta külmuda ega raputada.

Hoida originaalmahutis valguse eest kaitstult.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Süstlis (klaasi tüüp I), nõelakaitsega või ilma, koos kolviga (tefloniga kaetud kummi), pakendatud blisterisse.

Epoetin alfa HEXAL 1000 RÜ/0,5 ml süstelahus süstlis

Üks süstel sisaldab 0,5 ml lahust.

Pakendi suurused: 1 või 6 süstelit.

Epoetin alfa HEXAL 2000 RÜ/1 ml süstelahus süstlis

Üks süstel sisaldab 1 ml lahust.

Pakendi suurused: 1 või 6 süstlit.

Epoetin alfa HEXAL 3000 RÜ/0,3 ml süstelahus süstlis  
Üks süstel sisaldab 0,3 ml lahust.  
Pakendi suurused: 1 või 6 süstlit.

Epoetin alfa HEXAL 4000 RÜ/0,4 ml süstelahus süstlis  
Üks süstel sisaldab 0,4 ml lahust.  
Pakendi suurused: 1 või 6 süstlit.

Epoetin alfa HEXAL 5000 RÜ/0,5 ml süstelahus süstlis  
Üks süstel sisaldab 0,5 ml lahust.  
Pakendi suurused: 1 või 6 süstlit.

Epoetin alfa HEXAL 6000 RÜ/0,6 ml süstelahus süstlis  
Üks süstel sisaldab 0,6 ml lahust.  
Pakendi suurused: 1 või 6 süstlit.

Epoetin alfa HEXAL 7000 RÜ/0,7 ml süstelahus süstlis  
Üks süstel sisaldab 0,7 ml lahust.  
Pakendi suurused: 1 või 6 süstlit.

Epoetin alfa HEXAL 8000 RÜ/0,8 ml süstelahus süstlis  
Üks süstel sisaldab 0,8 ml lahust.  
Pakendi suurused: 1 või 6 süstlit.

Epoetin alfa HEXAL 9000 RÜ/0,9 ml süstelahus süstlis  
Üks süstel sisaldab 0,9 ml lahust.  
Pakendi suurused: 1 või 6 süstlit.

Epoetin alfa HEXAL 10 000 RÜ/1 ml süstelahus süstlis  
Üks süstel sisaldab 1 ml lahust.  
Pakendi suurused: 1 või 6 süstlit.

Epoetin alfa HEXAL 20 000 RÜ/0,5 ml süstelahus süstlis  
Üks süstel sisaldab 0,5 ml lahust.  
Pakendi suurused: 1, 4 või 6 süstlit.

Epoetin alfa HEXAL 30 000 RÜ/0,75 ml süstelahus süstlis  
Üks süstel sisaldab 0,75 ml lahust.  
Pakendi suurused: 1, 4 või 6 süstlit.

Epoetin alfa HEXAL 40 000 RÜ/1 ml süstelahus süstlis  
Üks süstel sisaldab 1 ml lahust.  
Pakendi suurused: 1, 4 või 6 süstlit

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Epoetin alfa HEXAL-it ei tohi kasutada ja see tuleb hävitada:

- kui vedelik on hägune või kui selles on näha hõljuvaid osakesi,
- kui pakendi kinnitus on katkine,
- kui on teada või arvata, et lahus on kogemata külmutatud, või
- kui külmiku töös on toimunud rike.

Süstelid on kasutusvalmis (vt lõik 4.2). Süstelit ei tohi loksutada. Süstelitele on pressitud mõõduringid, et vajadusel võimaldada osalist kasutamist. Iga mõõduring vastab mahule 0,1 ml. Toode on ainult

ühelkordseks kasutamiseks. Võtke igast süstlist ainult üks Epoetin alfa HEXAL-i annus ja visake kasutamata jääv lahus ära enne süstimist.

#### Nõelakaitsega süsteli kasutamine

Nõelakaitse katab nõela pärast süstimist nõelatorkega vigastuste tekitamise vältimiseks. See ei mõjuta süsteli tavapärasest kasutamist. Vajutage kolb aeglaselt ja sujuvalt alla, kuni kogu annus on manustatud ja kolb on lõpuni jõudnud. Kolvi all hoides tõmmake süstel patsiendi nahast välja. Kolvi vabastamisel katab nõelakaitse nõela.

#### Nõelakaitseta süsteli kasutamine

Manustage annus vastavalt tavapärastele ravijuhistele.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

### **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Hexal AG  
Industriestr. 25  
D-83607 Holzkirchen  
Saksamaa

### **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

Epoetin alfa HEXAL 1000 RÜ/0,5 ml süstelahus süstlis

EU/1/07/411/001

EU/1/07/411/002

EU/1/07/411/027

EU/1/07/411/028

Epoetin alfa HEXAL 2000 RÜ/1 ml süstelahus süstlis

EU/1/07/411/003

EU/1/07/411/004

EU/1/07/411/029

EU/1/07/411/030

Epoetin alfa HEXAL 3000 RÜ/0,3 ml süstelahus süstlis

EU/1/07/411/005

EU/1/07/411/006

EU/1/07/411/031

EU/1/07/411/032

Epoetin alfa HEXAL 4000 RÜ/0,4 ml süstelahus süstlis

EU/1/07/411/007

EU/1/07/411/008

EU/1/07/411/033

EU/1/07/411/034

Epoetin alfa HEXAL 5000 RÜ/0,5 ml süstelahus süstlis

EU/1/07/411/009

EU/1/07/411/010

EU/1/07/411/035

EU/1/07/411/036

Epoetin alfa HEXAL 6000 RÜ/0,6 ml süstelahus süstlis  
EU/1/07/411/011  
EU/1/07/411/012  
EU/1/07/411/037  
EU/1/07/411/038

Epoetin alfa HEXAL 7000 RÜ/0,7 ml süstelahus süstlis  
EU/1/07/411/017  
EU/1/07/411/018  
EU/1/07/411/039  
EU/1/07/411/040

Epoetin alfa HEXAL 8000 RÜ/0,8 ml süstelahus süstlis  
EU/1/07/411/013  
EU/1/07/411/014  
EU/1/07/411/041  
EU/1/07/411/042

Epoetin alfa HEXAL 9000 RÜ/0,9 ml süstelahus süstlis  
EU/1/07/411/019  
EU/1/07/411/020  
EU/1/07/411/043  
EU/1/07/411/044

Epoetin alfa HEXAL 10 000 RÜ/1 ml süstelahus süstlis  
EU/1/07/411/015  
EU/1/07/411/016  
EU/1/07/411/045  
EU/1/07/411/046

Epoetin alfa HEXAL 20 000 RÜ/0,5 ml süstelahus süstlis  
EU/1/07/411/021  
EU/1/07/411/022  
EU/1/07/411/047  
EU/1/07/411/053  
EU/1/07/411/048

Epoetin alfa HEXAL 30 000 RÜ/0,75 ml süstelahus süstlis  
EU/1/07/411/023  
EU/1/07/411/024  
EU/1/07/411/049  
EU/1/07/411/054  
EU/1/07/411/050

Epoetin alfa HEXAL 40 000 RÜ/1 ml süstelahus süstlis  
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. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 28. august 2007  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 18. juuni 2012

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>.

## **II LISA**

- A. BIOLOOGILISTE TOIMEAINETE TOOTJAD JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

## **A. BIOLOOGILISTE TOIMEAINETE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**

### Bioloogiliste toimeainete tootja nimi ja aadress

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

### Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Sandoz GmbH  
Biochemiestr. 10  
A-6336 Langkampfen  
Austria

## **B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim  
(vt I lisa: ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

## **C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

### **• Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

## **D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

### **• Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**



## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### VÄLISPAKEND

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Epoetin alfa HEXAL 1000 RÜ/0,5 ml süstelahus süstlis  
Alfaepoetiin

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 0,5 ml süstel sisaldab 1000 rahvusvahelist ühikut (RÜ), mis vastab 8,4 mikrogrammile alfaepoetiinile.

#### 3. ABIAINED

Abiained: naatriumdivesinikfosfaatdihüdraat, dinaatriumfosfaatdihüdraat, naatriumkloriid, glütsiin, polüsorbaat 80, soolhape (pH reguleerimiseks), naatriumhüdrosiid (pH reguleerimiseks) ja süstevesi. Vt lisateavet infolehel.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus süstlis.

1 süstel 0,5 ml

6 süstlit 0,5 ml

1 nõelakaitsega süstel 0,5 ml

6 nõelakaitsega süstlit 0,5 ml

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Subkutaanseks ja intravenosseks kasutamiseks.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Mitte loksutada.

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida ja transportida külmas (2°C...8°C).  
Mitte lasta külmuda.

Hoida süstlit välispakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Epoetin alfa HEXAL 1000 RÜ/0,5 ml

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD**

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL  
SILT/SÜSTEL**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Epoetin alfa HEXAL 1000 RÜ/0,5 ml süstevedelik

Alfaepoetiin  
i.v./s.c.

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

**6. MUU**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### VÄLISPAKEND

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Epoetin alfa HEXAL 2000 RÜ/1 ml süstelahus süstlis

Alfaepoetiin

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 1 ml süstel sisaldab 2000 rahvusvahelist ühikut (RÜ), mis vastab 16,8 mikrogrammile alfaepoetiinile.

#### 3. ABIAINED

Abiained: naatriumdivesinikfosfaatdihüdraat, dinaatriumfosfaatdihüdraat, naatriumkloriid, glütsiin, polüsorbaat 80, soolhape (pH reguleerimiseks), naatriumhüdrosiid (pH reguleerimiseks) ja süstevesi. Vt lisateavet infolehel.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus süstlis.

1 süstel 1 ml

6 süstlit 1 ml

1 nõelakaitsega süstel 1 ml

6 nõelakaitsega süstlit 1 ml

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Subkutaanseks ja intravenosseks kasutamiseks.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Mitte loksutada.

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida ja transportida külmas (2°C...8°C).  
Mitte lasta külmuda.

Hoida süstlit välispakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Epoetin alfa HEXAL 2000 RÜ/1 ml

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD**

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL  
SILT/SÜSTEL**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Epoetin alfa HEXAL 2000 RÜ/1 ml süstevedelik  
Alfaepoetiin  
i.v./s.c.

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

**6. MUU**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### VÄLISPAKEND

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Epoetin alfa HEXAL 3000 RÜ/0,3 ml süstelahus süstlis

Alfaepoetiin

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 0,3 ml süstel sisaldab 3000 rahvusvahelist ühikut (RÜ), mis vastab 25,2 mikrogrammile alfaepoetiinile.

#### 3. ABIAINED

Abiained: naatriumdivesinikfosfaatdihüdraat, dinaatriumfosfaatdihüdraat, naatriumkloriid, glütsiin, polüsorbaat 80, soolhape (pH reguleerimiseks), naatriumhüdrosiid (pH reguleerimiseks) ja süstevesi. Vt lisateavet infolehel.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus süstlis.

1 süstel 0,3 ml

6 süstlit 0,3 ml

1 nõelakaitsega süstel 0,3 ml

6 nõelakaitsega süstlit 0,3 ml

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Subkutaanseks ja intravenosseks kasutamiseks.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Mitte loksutada.

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP



**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida ja transportida külmas (2°C...8°C).  
Mitte lasta külmuda.

Hoida süstlit välispakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Epoetin alfa HEXAL 3000 RÜ/0,3 ml

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD**

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL  
SILT/SÜSTEL**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Epoetin alfa HEXAL 3000 RÜ/0,3 ml süstevedelik

Alfaepoetiin  
i.v./s.c.

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

**6. MUU**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### VÄLISPAKEND

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Epoetin alfa HEXAL 4000 RÜ/0,4 ml süstelahus süstlis

Alfaepoetiin

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 0,4 ml süstel sisaldab 4000 rahvusvahelist ühikut (RÜ), mis vastab 33,6 mikrogrammile alfaepoetiinile.

#### 3. ABIAINED

Abiained: naatriumdivesinikfosfaatdihüdraat, dinaatriumfosfaatdihüdraat, naatriumkloriid, glütsiin, polüsorbaat 80, soolhape (pH reguleerimiseks), naatriumhüdrosiid (pH reguleerimiseks) ja süstevesi. Vt lisateavet infolehel.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus süstlis.

1 süstel 0,4 ml

6 süstlit 0,4 ml

1 nõelakaitsega süstel 0,4 ml

6 nõelakaitsega süstlit 0,4 ml

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Subkutaanseks ja intravenosseks kasutamiseks.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Mitte loksutada.

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida ja transportida külmas (2°C...8°C).  
Mitte lasta külmuda.

Hoida süstlit välispakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Epoetin alfa HEXAL 4000 RÜ/0,4 ml

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD**

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL  
SILT/SÜSTEL**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Epoetin alfa HEXAL 4000 RÜ/0,4 ml süstevedelik

Alfaepoetiin  
i.v./s.c.

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

**6. MUU**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### VÄLISPAKEND

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Epoetin alfa HEXAL 5000 RÜ/0,5 ml süstelahus süstlis

Alfaepoetiin

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 0,5 ml süstel sisaldab 5000 rahvusvahelist ühikut (RÜ), mis vastab 42,0 mikrogrammile alfaepoetiinile.

#### 3. ABIAINED

Abiained: naatriumdivesinikfosfaatdihüdraat, dinaatriumfosfaatdihüdraat, naatriumkloriid, glütsiin, polüsorbaat 80, soolhape (pH reguleerimiseks), naatriumhüdrosiid (pH reguleerimiseks) ja süstevesi. Vt lisateavet infolehel.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus süstlis.

1 süstel 0,5 ml

6 süstlit 0,5 ml

1 nõelakaitsega süstel 0,5 ml

6 nõelakaitsega süstlit 0,5 ml

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Subkutaanseks ja intravenoosseks kasutamiseks.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Mitte loksutada.

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida ja transportida külmas (2°C...8°C).  
Mitte lasta külmuda.

Hoida süstlit välispakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Epoetin alfa HEXAL 5000 RÜ/0,5 ml

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD**

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL  
SILT/SÜSTEL**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Epoetin alfa HEXAL 5000 RÜ/0,5 ml süstevedelik

Alfaepoetiin  
i.v./s.c.

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

**6. MUU**



## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### VÄLISPAKEND

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Epoetin alfa HEXAL 6000 RÜ/0,6 ml süstelahus süstlis

Alfaepoetiin

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 0,6 ml süstel sisaldab 6000 rahvusvahelist ühikut (RÜ), mis vastab 50,4 mikrogrammile alfaepoetiinile.

#### 3. ABIAINED

Abiained: naatriumdivesinikfosfaatdihüdraat, dinaatriumfosfaatdihüdraat, naatriumkloriid, glütsiin, polüsorbaat 80, soolhape (pH reguleerimiseks), naatriumhüdrosiid (pH reguleerimiseks) ja süstevesi. Vt lisateavet infolehel.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus süstlis.

1 süstel 0,6 ml

6 süstlit 0,6 ml

1 nõelakaitsega süstel 0,6 ml

6 nõelakaitsega süstlit 0,6 ml

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Subkutaanseks ja intravenosseks kasutamiseks.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Mitte loksutada.

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida ja transportida külmas (2°C...8°C).  
Mitte lasta külmuda.

Hoida süstlit välispakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Epoetin alfa HEXAL 6000 RÜ/0,6 ml

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD**

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL  
SILT/SÜSTEL**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Epoetin alfa HEXAL 6000 RÜ/0,6 ml süstevedelik

Alfaepoetiin  
i.v./s.c.

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

**6. MUU**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### VÄLISPAKEND

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Epoetin alfa HEXAL 7000 RÜ/0,7 ml süstelahus süstlis

Alfaepoetiin

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 0,7 ml süstel sisaldab 7000 rahvusvahelist ühikut (RÜ), mis vastab 58,8 mikrogrammile alfaepoetiinile.

#### 3. ABIAINED

Abiained: naatriumdivesinikfosfaatdihüdraat, dinaatriumfosfaatdihüdraat, naatriumkloriid, glütsiin, polüsorbaat 80, soolhape (pH reguleerimiseks), naatriumhüdrosiid (pH reguleerimiseks) ja süstevesi. Vt lisateavet infolehel.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus süstlis.

1 süstel 0,7 ml

6 süstlit 0,7 ml

1 nõelakaitsega süstel 0,7 ml

6 nõelakaitsega süstlit 0,7 ml

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Subkutaanseks ja intravenosseks kasutamiseks.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Mitte loksutada.

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida ja transportida külmas (2°C...8°C).  
Mitte lasta külmuda.

Hoida süstlit välispakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Epoetin alfa HEXAL 7000 RÜ/0,7 ml

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD**

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL  
SILT/SÜSTEL**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Epoetin alfa HEXAL 7000 RÜ/0,7 ml süstevedelik  
Alfaepoetiin  
i.v./s.c.

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

**6. MUU**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### VÄLISPAKEND

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Epoetin alfa HEXAL 8000 RÜ/0,8 ml süstelahus süstlis  
Alfaepoetiin

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 0,8 ml süstel sisaldab 8000 rahvusvahelist ühikut (RÜ), mis vastab 67,2 mikrogrammile alfaepoetiinile.

#### 3. ABIAINED

Abiained: naatriumdivesinikfosfaatdihüdraat, dinaatriumfosfaatdihüdraat, naatriumkloriid, glütsiin, polüsorbaat 80, soolhape (pH reguleerimiseks), naatriumhüdrosiid (pH reguleerimiseks) ja süstevesi. Vt lisateavet infolehelt.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus süstlis.

1 süstel 0,8 ml

6 süstlit 0,8 ml

1 nõelakaitsega süstel 0,8 ml

6 nõelakaitsega süstlit 0,8 ml

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Subkutaanseks ja intravenosseks kasutamiseks.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Mitte loksutada.

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida ja transportida külmas (2°C...8°C).  
Mitte lasta külmuda.

Hoida süstlit välispakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Epoetin alfa HEXAL 8000 RÜ/0,8 ml

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD**

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:



**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL  
SILT/SÜSTEL**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Epoetin alfa HEXAL 8000 RÜ/0,8 ml süstevedelik

Alfaepoetiin  
i.v./s.c.

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

**6. MUU**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### VÄLISPAKEND

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Epoetin alfa HEXAL 9000 RÜ/0,9 ml süstelahus süstlis

Alfaepoetiin

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 0,9 ml süstel sisaldab 9000 rahvusvahelist ühikut (RÜ), mis vastab 75,6 mikrogrammile alfaepoetiinile.

#### 3. ABIAINED

Abiained: naatriumdivesinikfosfaatdihüdraat, dinaatriumfosfaatdihüdraat, naatriumkloriid, glütsiin, polüsorbaat 80, soolhape (pH reguleerimiseks), naatriumhüdrosiid (pH reguleerimiseks) ja süstevesi. Vt lisateavet infolehel.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus süstlis.

1 süstel 0,9 ml

6 süstlit 0,9 ml

1 nõelakaitsega süstel 0,9 ml

6 nõelakaitsega süstlit 0,9 ml

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Subkutaanseks ja intravenoosseks kasutamiseks.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Mitte loksutada.

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida ja transportida külmas (2°C...8°C).  
Mitte lasta külmuda.

Hoida süstlit välispakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Epoetin alfa HEXAL 9000 RÜ/0,9 ml

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD**

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL  
SILT/SÜSTEL**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Epoetin alfa HEXAL 9000 RÜ/0,9 ml süstevedelik

Alfaepoetiin  
i.v./s.c.

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

**6. MUU**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### VÄLISPAKEND

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Epoetin alfa HEXAL 10 000 RÜ/1 ml süstelahus süstlis

Alfaepoetiin

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 1 ml süstel sisaldab 10 000 rahvusvahelist ühikut (RÜ), mis vastab 84,0 mikrogrammile alfaepoetiinile.

#### 3. ABIAINED

Abiained: naatriumdivesinikfosfaatdihüdraat, dinaatriumfosfaatdihüdraat, naatriumkloriid, glütsiin, polüsorbaat 80, soolhape (pH reguleerimiseks), naatriumhüdrosiid (pH reguleerimiseks) ja süstevesi. Vt lisateavet infolehel.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus süstlis.

1 süstel 1 ml

6 süstlit 1 ml

1 nõelakaitsega süstel 1 ml

6 nõelakaitsega süstlit 1 ml

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Subkutaanseks ja intravenosseks kasutamiseks.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Mitte loksutada.

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida ja transportida külmas (2°C...8°C).  
Mitte lasta külmuda.

Hoida süstlit välispakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Epoetin alfa HEXAL 10 000 RÜ/1 ml

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD**

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL  
SILT/SÜSTEL**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Epoetin alfa HEXAL 10 000 RÜ/1 ml süstevedelik

Alfaepoetiin  
i.v./s.c.

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

**6. MUU**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### VÄLISPAKEND

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Epoetin alfa HEXAL 20 000 RÜ/0,5 ml süstelahus süstlis

Alfaepoetiin

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 0,5 ml süstel sisaldab 20 000 rahvusvahelist ühikut (RÜ), mis vastab 168,0 mikrogrammile alfaepoetiinile.

#### 3. ABIAINED

Abiained: naatriumdivesinikfosfaatdihüdraat, dinaatriumfosfaatdihüdraat, naatriumkloriid, glütsiin, polüsorbaat 80, soolhape (pH reguleerimiseks), naatriumhüdrosiid (pH reguleerimiseks) ja süstevesi. Vt lisateavet infolehel.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus süstlis.

1 süstel 0,5 ml

6 süstlit 0,5 ml

1 nõelakaitsega süstel 0,5 ml

4 nõelakaitsega süstlit 0,5 ml

6 nõelakaitsega süstlit 0,5 ml

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Subkutaanseks ja intravenoosseks kasutamiseks.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Mitte loksutada.

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP



**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida ja transportida külmas (2°C...8°C).  
Mitte lasta külmuda.

Hoida süstlit välispakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Epoetin alfa HEXAL 20 000 RÜ/0,5 ml

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD**

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL  
SILT/SÜSTEL**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Epoetin alfa HEXAL 20 000 RÜ/0,5 ml süstevedelik

Alfaepoetiin  
i.v./s.c.

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

**6. MUU**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### VÄLISPAKEND

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Epoetin alfa HEXAL 30 000 RÜ/0,75 ml süstelahus süstlis

Alfaepoetiin

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 0,75 ml süstel sisaldab 30 000 rahvusvahelist ühikut (RÜ), mis vastab 252,0 mikrogrammile alfaepoetiinile.

#### 3. ABIAINED

Abiained: naatriumdivesinikfosfaatdihüdraat, dinaatriumfosfaatdihüdraat, naatriumkloriid, glütsiin, polüsorbaat 80, soolhape (pH reguleerimiseks), naatriumhüdrosiid (pH reguleerimiseks) ja süstevesi. Vt lisateavet infolehel.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus süstlis.

1 süstel 0,75 ml

6 süstlit 0,75 ml

1 nõelakaitsega süstel 0,75 ml

4 nõelakaitsega süstlit 0,75 ml

6 nõelakaitsega süstlit 0,75 ml

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Subkutaanseks ja intravenoosseks kasutamiseks.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Mitte loksutada.

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida ja transportida külmas (2°C...8°C).  
Mitte lasta külmuda.

Hoida süstlit välispakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Epoetin alfa HEXAL 30 000 RÜ/0,75 ml

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD**

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL  
SILT/SÜSTEL**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Epoetin alfa HEXAL 30 000 RÜ/0,75 ml süstevedelik

Alfaepoetiin  
i.v./s.c.

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

**6. MUU**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### VÄLISPAKEND

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Epoetin alfa HEXAL 40 000 RÜ/1 ml süstelahus süstlis

Alfaepoetiin

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 1 ml süstel sisaldab 40 000 rahvusvahelist ühikut (RÜ), mis vastab 336,0 mikrogrammile alfaepoetiinile.

#### 3. ABIAINED

Abiained: naatriumdivesinikfosfaatdihüdraat, dinaatriumfosfaatdihüdraat, naatriumkloriid, glütsiin, polüsorbaat 80, soolhape (pH reguleerimiseks), naatriumhüdrosiid (pH reguleerimiseks) ja süstevesi. Vt lisateavet infolehelt.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus süstlis.

1 süstel 1 ml

6 süstlit 1 ml

1 nõelakaitsega süstel 1 ml

4 nõelakaitsega süstlit 1 ml

6 nõelakaitsega süstlit 1 ml

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Subkutaanseks ja intravenoosseks kasutamiseks.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Mitte loksutada.

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida ja transportida külmas (2°C...8°C).  
Mitte lasta külmuda.

Hoida süstlit välispakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Epoetin alfa HEXAL 40 000 RÜ/1 ml

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD**

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL  
SILT/SÜSTEL**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Epoetin alfa HEXAL 40 000 RÜ/1 ml süstevedelik

Alfaepoetiin  
i.v./s.c.

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

**6. MUU**



## **B. PAKENDI INFOLEHT**

### **Pakendi infoleht: teave patsiendile**

**Epoetin alfa HEXAL 1000 RÜ/0,5 ml süstelahus süstlis**

**Epoetin alfa HEXAL 2000 RÜ/1 ml süstelahus süstlis**

**Epoetin alfa HEXAL 3000 RÜ/0,3 ml süstelahus süstlis**

**Epoetin alfa HEXAL 4000 RÜ/0,4 ml süstelahus süstlis**

**Epoetin alfa HEXAL 5000 RÜ/0,5 ml süstelahus süstlis**

**Epoetin alfa HEXAL 6000 RÜ/0,6 ml süstelahus süstlis**

**Epoetin alfa HEXAL 7000 RÜ/0,7 ml süstelahus süstlis**

**Epoetin alfa HEXAL 8000 RÜ/0,8 ml süstelahus süstlis**

**Epoetin alfa HEXAL 9000 RÜ/0,9 ml süstelahus süstlis**

**Epoetin alfa HEXAL 10 000 RÜ/1 ml süstelahus süstlis**

**Epoetin alfa HEXAL 20 000 RÜ/0,5 ml süstelahus süstlis**

**Epoetin alfa HEXAL 30 000 RÜ/0,75 ml süstelahus süstlis**

**Epoetin alfa HEXAL 40 000 RÜ/1 ml süstelahus süstlis**

Alfaepoetiin

#### **Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### **Infolehe sisukord**

1. Mis ravim on Epoetin alfa HEXAL ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Epoetin alfa HEXAL-i kasutamist
3. Kuidas Epoetin alfa HEXAL-it kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Epoetin alfa HEXAL-it säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### **1. Mis ravim on Epoetin alfa HEXAL ja milleks seda kasutatakse**

Epoetin alfa HEXAL sisaldab toimeainet alfaepoetiin (valk), mis stimuleerib luuüdi tootma rohkem vere punaliblesid, mis kannavad hemoglobiini (hapnikku transportiv aine). Alfaepoetiin on inimese valgu erütropoetiini koopia ja see toimib täpselt samasuguselt.

#### **Epoetin alfa HEXAL-it kasutatakse neeruhaigusest tingitud sümptomaatilise aneemia raviks:**

- hemodialüüsi saavatel lastel,
- täiskasvanutel, kes saavad hemodialüüsi või peritoneaaldialüüsi,
- raskekujulise aneemiaga täiskasvanutel, kes ei ole veel dialüüsravil.

Kui teil on neeruhaigus, võib teie punaste vereliblede hulk olla nõutavast väiksem, juhul kui teie neerud ei tooda piisaval hulgal erütropoetiini (vajalik punaste vereliblede tootmiseks). Epoetin alfa HEXAL kirjutatakse teile välja, et stimuleerida teie luuüdi tootma rohkem punaseid vereliblesid.

**Epoetin alfa HEXAL-it kasutatakse aneemia raviks täiskasvanutel, kes saavad kemoteraapiat** soliidtuumori, pahaloomulise lümfoomi või hulгимüeloomi (luuüdi vähk) tõttu ja kellel võib olla vajadus vereülekanneteks. Epoetin alfa HEXAL võib neil patsientidel vähendada vereülekande vajadust.

**Epoetin alfa HEXAL-it kasutatakse mõõduka aneemiaga täiskasvanutel, kes kavatsevad enne esseisvat operatsiooni verd anda**, et seda operatsiooni ajal või järel uuesti endale üle kanda. Kuna Epoetin alfa HEXAL stimuleerib punaste vereliblede tootmist, võivad arstid neilt inimestelt rohkem verd võtta.

Epoetin alfa HEXAL-it kasutatakse mõõduka aneemiaga täiskasvanutel, kellel plaanitakse suuremahulist ortopeedilist operatsiooni (nt puusa- või põlveliigese asendusoperatsioon), et vähendada potentsiaalset vereülekande vajadust.

**Epoetin alfa HEXAL-it kasutatakse aneemia raviks vererakkude moodustamist tugevalt kahjustava luuhäirega (müelodüsplastiline sündroom) täiskasvanutel.** Epoetin alfa HEXAL võib vähendada vereülekannete vajadust.

## 2. Mida on vaja teada enne Epoetin alfa HEXAL-i kasutamist

### Ärge kasutage Epoetin alfa HEXAL-it:

- **kui olete** alfaepoetiini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes **allergiline.**
- **kui teil on diagnoositud isoleeritud erütrotsütaarne aplaasia** (luuüdi ei tooda piisavalt vere punaliblesid) pärast eelnevat ravi mis tahes tootega, mis stimuleerib punaste vereliblede tootmist (sh Epoetin alfa HEXAL). Vt lõik 4.
- **kui teil on kõrge vererõhk**, mida ei saa ravimitega korralikult kontrollida.
- Punaste vereliblede tootmise stimuleerimiseks (et arstid saaksid teilt rohkem verd võtta) **kui teile ei saa teha oma vere ülekandeid** operatsiooni ajal või pärast seda.
- **kui teil seisab ees plaaniline mahukas ortopeediline operatsioon** (nt puusa- või põlveliigese asendusoperatsioon) ja teil on:
  - raske südamehaigus,
  - rasked veenide ja arterite kahjustused,
  - hiljuti olnud südameatakk või rabandus,
  - võimatu kasutada verd vedeldavaid ravimeid.

Epoetin alfa HEXAL ei pruugi teile sobida. Palun pidage nõu oma arstiga. Epoetin alfa HEXAL-i ravi ajal peavad mõned inimesed kasutama ravimeid, mis aitavad vältida verehüüvete tekkeohtu.

**Kui te ei saa kasutada verehüüvet takistavaid ravimeid, siis te ei tohi Epoetin alfa HEXAL-it kasutada.**

### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Epoetin alfa HEXAL-i kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

**Epoetin alfa HEXAL ja muud tooted, mis stimuleerivad vere punaliblede tootmist, võivad kõikidel patsientidel verehüüvete tekkeriski suurendada. See risk võib olla suurem, kui teil esinevad teised riskifaktorid** verehüüvete tekkeks (nt, kui teil on varem olnud verehüüve või kui olete ülekaaluline, kui teil on diabeet, südamehaigus või kui te olete sunnitud operatsiooni või haiguse tõttu pikka aega lamama). Rääkige neist olukordadest oma arstile. Arst aitab teil otsustada, kas Epoetin alfa HEXAL sobib teile või mitte.

**Rääkige tingimata oma arstile**, kui mis tahes alltoodust kehtib teie puhul. Epoetin alfa HEXAL-i kasutamine ei pruugi olla välistatud, aga sellegipoolest pidage enne nõu oma arstiga.

**Kui te teate, et teil on praegu või on varem olnud:**

- kõrge vererõhk;
- epilepsiahood või krambid;
- maksahaigus;
- muudest seisunditest tingitud aneemia;
- porfüüria (harvaesinev verehaigus).

**Kui te olete vähihaige**, pidage meeles, et punaste vereliblede tootmist stimuleerivad tooted (nagu Epoetin alfa HEXAL) võivad toimida kasvufaktorina ja seega teoreetiliselt mõjutada teie vähi progressiooni.

**Sõltuvalt teie individuaalsest olukorrast võib eelistatud valik olla vereülekanne. Palun pidage sel teemal nõu oma arstiga.**

**Kui teil on C-hepatiit ja te saate interferoon- ja ribaviriinravi**, peate oma arstiga nõu pidama, sest alfaepoetiini koosmanustamine interferooni ja ribaviriiniga on harvadel juhtudel põhjustanud efektiivsuse kadu ja isoleeritud erütrotsütaarse aplaasia (PRCA), aneemia raske vormi teket. Epoetin alfa HEXAL ei ole heaks kiidetud C-hepatiidiga seotud aneemia raviks.

**Kui te olete kroonilise neerupuudulikkusega patsient** ja, iseäranis, kui teil puudub hea ravivastus Epoetin alfa HEXAL-ile, kontrollib arst teie Epoetin alfa HEXAL-i annust, sest kui teil ravivastus puudub, võib teie Epoetin alfa HEXAL-i annuse korduv suurendamine suurendada südame või veresoonte probleemide tekkeriski ja võib suurendada müokardi infarkti, insuldi ning surma ohtu.

**Kui te olete vähihaige**, pidage meeles, et Epoetin alfa HEXAL-i kasutamine võib olla seotud lühema elulemuse ja suurema letaalsusega pea- ja kaelapiirkonna vähiga ning metastaasidega rinnavähiga patsientidel, kes saavad keemiaravi.

### **Olge teiste vere punaliblede produktsiooni stimuleerivate toodetega eriti ettevaatlik**

Epoetin alfa HEXAL kuulub ravimiterühma, mis stimuleerivad vere punaliblede produktsiooni sarnaselt inimvalgu erütropoetiinile. Teie arst märgib alati täpselt üles, millist ravimit te kasutate. Kui teile antakse Epoetin alfa HEXAL-ravi ajal sellesse rühma kuuluvat ravimit (v.a Epoetin alfa HEXAL-i), rääkige enne selle kasutamist oma arsti või apteekriga.

### **Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Epoetin alfa HEXAL**

Epoetiinraviga seoses on teatatud **tõsistest nahareaktsioonidest**, sealhulgas Stevensi-Johnsoni sündroomist (SJS) ja toksilisest epidermaalsest nekrolüüsist (TEN).

SJS/TEN võivad esmalt avalduda punakate märklauasarnaste või ringjate laikudena, mille keskel on sageli villid ja mis paiknevad kehatüvel. Samuti võivad tekkida haavandid suhu, kurku, ninna, suguelundite piirkonda ja silma (punased ja turses silmad). Tõsisele nahalööbele eelnevad sageli palavik ja/või gripisarnased sümptomid. Lööve võib üle minna naha ulatuslikuks irdumiseks ja põhjustada eluohtlikke tüsistusi.

Kui teil tekib tõsine lööve või mis tahes muu nimetatud nahasümpptom, lõpetage Epoetin alfa HEXAL-i kasutamine ja võtke kohe ühendust oma arstiga või pöörduge meditsiinasutusse.

### **Muud ravimid ja Epoetin alfa HEXAL**

Teatage oma arstile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

**Kui te võtate tsüklosporiini** (kasutatakse nt pärast neerude siirdamist), võib teie arst teha vereproove, et kontrollida tsüklosporiini taset Epoetin alfa HEXAL-ravi ajal.

**Rauda sisaldavad toidulisandid ja muud vere stimulandid** võivad Epoetin alfa HEXAL-i efektiivsust suurendada. Teie arst otsustab, kas nende kasutamine on teile sobilik.

**Kui te külastate haiglat, kliinikut või perearsti**, rääkige, et te saate Epoetin alfa HEXAL-ravi. See võib mõjutada teisi ravimeetmeid ja analüüsitulemusi.

### **Rasedus ja imetamine**

**Rääkige tingimata oma arstile**, kui mis tahes alltoodust kehtib teie puhul. Epoetin alfa HEXAL-i kasutamine ei pruugi olla välistatud, aga sellegipoolest pidage enne nõu oma arstiga, kui

- **te olete rase** või arvate end olevat rase,
- **te imetate**.

### **Epoetin alfa HEXAL sisaldab naatriumi:**

Epoetin alfa HEXAL sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuse kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba”.

## **3. Kuidas Epoetin alfa HEXAL-it kasutada**

**Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud.** Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

**Teie arst on teostanud vereanalüüse** ja otsustanud, et te vajate Epoetin alfa HEXAL-i.

Epoetin alfa HEXAL-it võib manustada süstides:

- **kas** veeni või veeni viivasse voolikusse (intravenoosselt)
- **või** naha alla (subkutaanselt).

Teie arst otsustab, kuidas Epoetin alfa HEXAL-it süstitakse. Tavaliselt teeb süsti kas arst, meditsiiniõde või muu tervishoiutöötaja. Mõned inimesed (sõltuvalt sellest, miks nad Epoetin alfa HEXAL-i ravi vajavad) võivad hiljem õppida, kuidas endale ise nahaaluseid süste teha (vt infolehe lõpus olevat lõiku „*Kuidas Epoetin alfa HEXAL-it endale ise süstida*“).

Epoetin alfa HEXAL-it ei tohi kasutada:

- pärast sildile või välispakendile märgitud kõlblikkusaega;
- kui te teate või arvate, et sel lasti kogemata külmuda või
- kui on toimunud külmkapi rike.

Teile manustatav Epoetin alfa HEXAL-i annus sõltub teie kehakaalust kilogrammides. Õige annuse määramisel arvestab arst ka teie aneemia põhjust.

Epoetin alfa HEXAL-i kasutamise ajal **jälgib teie arst korrapäraselt teie vererõhku.**

### **Neeruhaigusega inimesed**

- Teie arst hoiab teie hemoglobiinisaldust vahemikus 10...12 g/dl, sest suur hemoglobiinisaldus võib suurendada verehüüvete tekke ja surma ohtu. Lastel tuleb hoida hemoglobiinisaldust vahemikus 9,5...11 g/dl.
- Epoetin alfa HEXAL-i **tavaline algannus** täiskasvanutele ja lastele on 50 RÜ kehakaalu kilogrammi (/kg) kohta kolm korda nädalas. Peritoneaalset dialüüsi saavatele patsientidele võib Epoetin alfa HEXAL-it manustada kaks korda nädalas.
- Täiskasvanutele ja lastele manustatakse Epoetin alfa HEXAL-it kas veenisisese süstena (intravenoosselt) või süstena veeni viivasse voolikusse. Kui veenisisene või vooliku kaudu

manustamine pole võimalik, võib teie arst otsustada, et Epoetin alfa HEXAL-it tuleb süstida naha alla (subkutaanselt). See hõlmab dialüüsi saavaid patsiente ja patsiente, kes ei ole veel dialüüsiravil.

- Teie arst võtab korrapäraselt vereanalüüsi, et näha, kuidas aneemia ravile allub ja võib annust kohandada (tavaliselt mitte sagedamini kui iga nelja nädala järel). Vältida tuleb üle nelja nädala kestvat hemoglobiinisisalduse suurenemist üle 2 g/dl.
- Kui teie aneemia on saanud kontrolli alla, jätkab teie arst korrapäraselt vereanalüüside võtmist. Epoetin alfa HEXAL-i annust ja manustamissagedust võidakse püsiva ravivastuse tagamiseks veelgi kohandada. Teie arst kasutab aneemia sümptomite kontrolli all hoidmiseks väikseimat efektiivset annust.
- Kui teil puudub piisav ravivastus Epoetin alfa HEXAL-ile, kontrollib arst teie Epoetin alfa HEXAL-i annust ning annab teile teada, kas teil on vaja Epoetin alfa HEXAL-i annuseid muuta.
- Kui teie Epoetin alfa HEXAL-i manustamisintervall on pikem (manustamine toimub harvem kui kord nädalas), ei pruugi piisav hemoglobiinisisaldus säiluda ning vajalikuks võib osutuda Epoetin alfa HEXAL-i annuse või manustamissageduse suurendamine.
- Teile võidakse anda enne Epoetin alfa HEXAL-i ravi ja selle vältel rauda sisaldavaid toidulisandeid, et ravi veelgi tõhustada.
- Kui te saate Epoetin alfa HEXAL-i ravi alustades dialüüsi, võib vajalikuks osutuda teie dialüüsi ravirežiimi kohandamine. Teie arst langetab sellekohase otsuse.

### **Kemoteraapiat saavad täiskasvanud**

- Teie arst võib alustada Epoetin alfa HEXAL-ravi, kui teie hemoglobiinisisaldus on 10 g/dl või alla selle.
- Teie arst hoiab teie hemoglobiinisisaldust vahemikus 10...12 g/dl, sest suur hemoglobiinisisaldus võib suurendada verehüüvete tekke ja surma ohtu.
- Algannuseks on **kas** 150 RÜ kehakaalu kilogrammi kohta kolm korda nädalas **või** 450 RÜ kehakaalu kilogrammi kohta üks kord nädalas.
- Epoetin alfa HEXAL-it manustatakse nahaaluse süstena.
- Teie arst laseb teha vereanalüüsi ja võib annust kohandada sõltuvalt aneemia ravivastusest.
- Teile võidakse anda enne Epoetin alfa HEXAL-i ravi ja selle vältel rauda sisaldavaid toidulisandeid, et ravi veelgi tõhustada.
- Tavaliselt jätkab teie arst ravi Epoetin alfa HEXAL-iga kuni ühe kuu möödumiseni kemoteraapia lõpetamisest.

### **Oma verd koguvad täiskasvanud**

- **Tavaline annus** on 600 RÜ kehakaalu kilogrammi kohta kaks korda nädalas.
- Epoetin alfa HEXAL-it manustatakse veenisüstina 3 nädala jooksul enne operatsiooni, kohe pärast seda, kui teil on verd võetud.
- Teile võidakse anda Epoetin alfa HEXAL-i efektiivsuse suurendamiseks enne ja pärast ravi Epoetin alfa HEXAL-iga ka rauda sisaldavaid toidulisandeid.

### **Täiskasvanud enne plaanilist suurt ortopeedilist operatsiooni**

- **Soovitatav annus** on 600 RÜ/kg kord nädalas kehakaalu kilogrammi kohta.
- Epoetin alfa HEXAL-it manustatakse igal nädalal nahaaluse süstena kolme nädala vältel enne operatsiooni ja operatsioonipäeval.
- Juhtudel, kui operatsioonieelset raviperioodi tuleb meditsiinilisel vajadusel lühendada, manustatakse 300 RÜ/kg iga päev kuni 10 päeva vältel enne operatsiooni, operatsioonipäeval ja vahetult järgneva nelja päeva vältel.
- Kui vereanalüüsid näitavad operatsioonieelset perioodil liiga kõrget hemoglobiinisisaldust, siis ravi lõpetatakse.
- Teile võidakse anda Epoetin alfa HEXAL-i efektiivsuse suurendamiseks enne ja pärast ravi Epoetin alfa HEXAL-iga ka rauda sisaldavaid toidulisandeid.

## Müelodüsplastilise sündroomiga täiskasvanud

- Teie arst võib alustada Epoetin alfa HEXAL-ravi, kui teie hemoglobiinisaldus on 10 g/dl või alla selle. Ravi eesmärk on säilitada hemoglobiini taset vahemikus 10 kuni 12 g/dl, sest sellest kõrgem hemoglobiini tase võib suurendada verehüüvete ja surma riski.
- Epoetin alfa HEXAL-it manustatakse nahaaluse süstena.
- Algannus on 450 RÜ kilogrammi kehakaalu kohta kord nädalas.
- Teie arst laseb teha vereanalüüse ja võib annust kohandada sõltuvalt aneemia ravivastusest.

## Juhised Epoetin alfa HEXAL-i iseseisvaks süstimiseks

Ravi alustamisel süstib Epoetin alfa HEXAL-it tavaliselt meditsiinitöötaja või meditsiiniõde. Hiljem võib arst pakkuda teile või teie hooldajale võimalust õppida Epoetin alfa HEXAL-i naha alla (*subkutaanselt*) süstimist.

- **Ärge püüdke end ise süstida, enne kui olete oma arstilt või meditsiiniõelt vastava väljaõppe saanud.**
- **Kasutage Epoetin alfa HEXAL-it alati täpselt nii, nagu arst või meditsiiniõde on teile selgitanud.**
- **Veenduge, et süstite ainult arsti või meditsiiniõe poolt kindlaksmääratud koguse vedelikku.**
- **Kasutage Epoetin alfa HEXAL-it ainult juhul, kui seda on õigesti säilitatud (vt lõik 5, *Kuidas Epoetin alfa HEXAL-it säilitada*).**
- **Enne kasutamist jätke Epoetin alfa HEXAL-i süstel soojenema, kuni vedelik saavutab toatemperatuuri. Selleks kulub tavaliselt 15...30 minutit. Kasutage süstal ära kolme päeva jooksul pärast külmikust väljavõtmist.**

## Võtke igast süstlist ainult üks Epoetin alfa HEXAL-i annus.

Kui Epoetin alfa HEXAL-it süstitakse naha alla (subkutaanselt), ei ole süstitav kogus tavaliselt suurem kui üks milliliiter (1 ml) ühe süsti kohta.

Epoetin alfa HEXAL-it manustatakse eraldi ja seda ei segata teiste süstevedelikega.

**Epoetin alfa HEXAL-i süstleid ei tohi loksutada.** Pikaajaline jõuline loksutamine võib toodet kahjustada. Kui toodet on jõuliselt loksutatud, ärge seda kasutage.

Juhised Epoetin alfa HEXAL-i süstimiseks endale leiate selle infolehe lõpust.

## Kui te kasutate Epoetin alfa HEXAL-it rohkem kui ette nähtud

Teatage viivitamatult oma arstile või meditsiiniõele, kui arvate, et süstitud on liiga suur annus Epoetin alfa HEXAL-it. Epoetin alfa HEXAL-i üleannustamise järgselt on kõrvaltoimete esinemine ebatõenäoline.

## Kui te unustate Epoetin alfa HEXAL-it kasutada

Tehke süst kohe, kui see teile meelde tuleb. Kui järgmise süstini on jäänud vähem kui üks päev, jätke unustatud annus vahele ja jätkake normaalse graafikuga. Ärge süstige kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral süstimata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga.

## 4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

**Teavitage oma arsti või meditsiiniõde** viivitamatult, kui teil esinevad alljärgnevas loendis toodud mis tahes kõrvaltoimed.

Väga sagedased kõrvaltoimed:

Võivad mõjutada enam kui ühte 10st inimesest.

- **Kõhulahtisus**
- **Iiveldus**
- **Oksendamine**
- **Palavik**
- **Hingamisteede turse**, nt ninakinnisus ja kurguvalu on esinenud neeruhaigusega patsientidel, kes ei saa veel dialüüsravi.

Sagedased kõrvaltoimed:

Võivad mõjutada kuni ühte 10st inimesest.

- **Kõrgenenud vererõhk. Peavalud**, eriti äkilised, torkavad migreenilaadsed peavalud, **segasustunne või halb enesetunne**. Need võivad olla hoiatavad märgid äkiliselt tõusvast vererõhust, mis nõuab kohest ravimist. Kõrgenenud vererõhu puhul võib osutada vajalikuks ravi ravimitega (või juba kasutatavate vererõhuravimite kohandamine).
- **Vereklombid** (sh süvaveenitromboos ja emboolia), mis võivad vajada kiiret abi. Sümptomitena võivad esineda **valu rindkeres, õhupuudus ja tavaliselt jalgadele tekkiv valus paistetis ja punetus**.
- **Köha**.
- **Nahalööve, mis võib olla tingitud allergilisest reaktsioonist**.
- **Luu- või lihasvalu**.
- **Gripilaadsed sümptomid**, nt peavalu, valu liigestes, nõrkustunne, külmavärinad, väsimus, peapööritus. Need võivad esineda sagedamini ravi algjärgus. Kui teil tekivad nimetatud kõrvaltoimed veeni süstimise ajal, võib edaspidi olla abi aeglasemast süstimisest.
- **Punetus, põletustunne ja valu süstekohas**.
- **Pahklude, jalalabade või sõrmede turse**.
- **Valu jäsemetes**.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed

Võivad mõjutada kuni ühte 100st inimesest.

- **Vere suur kaaliumisisaldus**, mis võib põhjustada ebanormaalset südamerütmi (see on dialüüsi saavatel patsientidel väga sage kõrvaltoime).
- **Krambid**.
- **Nina või hingamisteede turse**.
- **Allergiline reaktsioon**.
- **Kublad**.

Harvad kõrvaltoimed:

Võivad mõjutada kuni ühte 1000st inimesest.

- **Isoleeritud erütrotsütaarse aplaasia (PRCA) sümptomid**

PRCA tähendab, et luuüdi ei tooda piisavalt punaseid vereliblesid. PRCA põhjustab **äkilist ja tugevat aneemiat**. Selle sümptomid on alljärgnevad:

- **Ebanormaalne väsimustunne**
- **Peapööritus**
- **Õhupuudus**

PRCA tekkest on teatatud väga harvadel juhtudel, peamiselt neeruhaigusega patsientidel, pärast kuid kuni aastaid kestnud ravi alfaepoetiini ja teiste ravimitega, mis stimuleerivad punaste vereliblede teket.



- Eriti ravi alguses võib suureneva väikeste vererakkude (trombotsüütide) hulk, mis võtavad tavaliselt osa verehüüvete moodustamisest. Teie arst kontrollib seda.
- Raske allergiline reaktsioon, mis võib hõlmata:
  - paistetunud nägu, huuli, suud, keelt või kurku,
  - raskusi neelamisel või hingamisel,
  - sügelevat löövet (kuplasid).
- Probleem verrega, mis võib põhjustada valu, tumedavärvilist uriini või naha suuremat tundlikkust päikesevalguse suhtes (porfüüriat).

Kui te saate hemodialüüsi.

- Dialüüsišundis võivad tekkida **vereklombid** (tromboos). Nende tekke oht on suurem madala vererõhu või fistuli komplikatsioonide korral.
- Hemodialüüsi süsteemis võivad tekkida **vereklombid**. Teie arst võib tõsta dialüüsi ajaks hepariiniannust.

Epoetiinraviga seoses on teatatud tõsistest nahalöövetest, sealhulgas Stevensi-Johnsoni sündroomist ja toksilisest epidermaalsest nekrolüüsist. Need reaktsioonid võivad avalduda punakate märklauasarnaste või ringjate laikudena, mille keskel on sageli villid ja mis paiknevad kehatüvel, või naha irdumisena või haavanditena suus, kurgus, ninas, suguelunditel ja silmades ning nende tekkele võivad eelneeda palavik ja gripisarnased sümptomid. Nende sümptomite tekkimisel lõpetage Epoetin alfa HEXAL-i kasutamine ja võtke kohe ühendust oma arstiga või pöörduge meditsiiniiasutusse. Vt ka lõik 2.

**Teatage oma arstile või meditsiiniõele kohe**, kui täheldate ükskõik millist nendest toimetest või kui märkate Epoetin alfa HEXAL-ravi saamise ajal mis tahes teisi toimeid.

Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile, meditsiiniõele või apteekrile.

### **Kõrvaltoimetest teavitamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

### **5. Kuidas Epoetin alfa HEXAL-it säilitada**

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil pärast EXP.
- Hoida ja transportida külmas (2°C...8°C).
- Te võite Epoetin alfa HEXAL-i külmkapist välja võtta ja hoida seda toatemperatuuril (kuni 25°C) mitte kauem kui 3 päeva. Kui süstel on külmkapist välja võetud ja soojenenud toatemperatuurini (kuni 25°C), tuleb see ära kasutada 3 päeva jooksul või kasutusest kõrvaldada.
- Mitte lasta külmuda ega raputada.
- Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Ärge kasutage seda ravimit, kui märkate, et:

- kui teate või arvate, et lahust on kogemata külmutatud,
- kui külmiku töös on toimunud rike,
- kui vedelik on värvunud või kui selles on näha hõljuvaid osakesi,

- kui pakendi kinnitus on katkine.

**Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka.** Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## 6. Pakendi sisu ja muu teave

### Mida Epoetin alfa HEXAL sisaldab

- **Toimeaine on** alfaepoetiin (kogused vt allolevast tabelist).
- **Teised koostisosad on** naatriumdivesinikfosfaatdihüdraat, dinaatriumfosfaatdihüdraat, naatriumkloriid, glütsiin, polüsorbaat 80, soolhape (pH reguleerimiseks), naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks) ja süstevesi.

### Kuidas Epoetin alfa HEXAL välja näeb ja pakendi sisu

Epoetin alfa HEXAL on selge, värvitu süstelahus süstlis. Süstlad on pakendatud blisterisse.

Esitlus	Vastav esitlus igas tugevusastmes (kogus/maht)	Alfaepoetiini kogus
Süstlid*	<u>2000 RÜ/ml:</u> 1000 RÜ/0,5 ml 2000 RÜ/1 ml	8,4 mikrogrammi 16,8 mikrogrammi
	<u>10 000 RÜ/ml:</u> 3000 RÜ/0,3 ml 4000 RÜ/0,4 ml 5000 RÜ/0,5 ml 6000 RÜ/0,6 ml 7000 RÜ/0,7 ml 8000 RÜ/0,8 ml 9000 RÜ/0,9 ml 10 000 RÜ/1 ml	25,2 mikrogrammi 33,6 mikrogrammi 42,0 mikrogrammi 50,4 mikrogrammi 58,8 mikrogrammi 67,2 mikrogrammi 75,6 mikrogrammi 84,0 mikrogrammi
	<u>40 000 RÜ/ml:</u> 20 000 RÜ/0,5 ml 30 000 RÜ/0,75 ml 40 000 RÜ/1 ml	168,0 mikrogrammi 252,0 mikrogrammi 336,0 mikrogrammi

\*Pakendi suurused: 1, 4 või 6 süstlit nõelakaitsega või ilma.  
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### Müügiloo hoidja

Hexal AG  
Industriestr. 25D-83607 Holzkirchen  
Saksamaa

### Tootja

Sandoz GmbH  
Biochemiestr. 10  
A-6336 Langkampfen  
Austria

**Infoleht on viimati uuendatud {KK.AAAA}.**

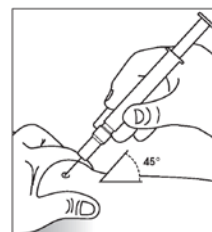
**Juhised enda süstimiseks (ainult patsiendid, kellel on neeruhaigusest tingitud sümptomaatiline aneemia, keemiaravi saavad täiskasvanud patsiendid, täiskasvanud patsiendid, kellel on ees plaaniline ortopeediline operatsioon, või müelodüsplastiliste sündroomidega täiskasvanud patsiendid)**

Selles lõigus leiate teavet selle kohta, kuidas Epoetin alfa HEXAL-it endale ise süstida. **Tähtis on mitte püüda end süstida, kui arst või õde ei ole teid spetsiaalselt õpetanud.** Epoetin alfa HEXAL-it turustatakse koos nõelakaitsega või ilma ning teie arst või õde näitab teile, kuidas seda kasutada. Kui te ei ole süstimise suhtes kindel või on teil küsimusi, küsige abi arstilt või õelt.

1. Peske käed.
2. Võtke pakendist üks süstel ja eemaldage nõelalt kaitsekork. Süstlitele on pressitud mõõduringid, et vajadusel võimaldada osalist kasutamist. Iga mõõduring vastab mahule 0,1 ml. Kui tuleb kasutada ainult osa süstla sisust, eemaldage mittevajaminev lahus enne süstimist.
3. Puhastage süstekoht alkoholiga niisutatud vatitupsuga.
4. Moodustage nahavolt, pigistades nahka põidla ja nimetissõrme vahel.
5. Sisestage nõel kiiresti ja kindlalt nahavolti. Süstige Epoetin alfa HEXAL-i lahus, nagu arst on teile ette näidanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Nõelakaitseta süstel

6. Suruge kolbi aeglaselt ja ühtlaselt, hoides nahavolti sõrmede vahel.
7. Pärast vedeliku süstimist tõmmake nõel välja ja laske nahk lahti. Suruge süstekohta kuiva ja steriilse vatipadjakesega.
8. Visake ära kõik kasutamata jäänud ained või jäätmematerjalid. Kasutage iga süstlit ainult ühekordselt.



Nõelakaitsega süstel

6. Hoides nahavolti sõrmede vahel, vajutage kolb aeglaselt ja sujuvalt alla, kuni kogu annus on manustatud ja kolb on lõpuni jõudnud. Ärge vabastage survet kolvile!
7. Pärast vedeliku süstimist tõmmake nõel välja, säilitades survet kolvile, ja laske seejärel nahk lahti. Suruge süstekohta kuiva ja steriilse vatipadjakesega.
8. Vabastage kolb. Nõelakaitse liigub kiiresti nõela peale.
9. Visake ära kõik kasutamata jäänud ained või jäätmematerjalid. Kasutage iga süstlit ainult üheks süstiks.

