

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Epoetin alfa HEXAL 1000 IU/0,5 ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa
Epoetin alfa HEXAL 2000 IU/1 ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa
Epoetin alfa HEXAL 3000 IU/0,3 ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa
Epoetin alfa HEXAL 4000 IU/0,4 ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa
Epoetin alfa HEXAL 5000 IU/0,5 ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa
Epoetin alfa HEXAL 6000 IU/0,6 ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa
Epoetin alfa HEXAL 7000 IU/0,7 ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa
Epoetin alfa HEXAL 8000 IU/0,8 ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa
Epoetin alfa HEXAL 9000 IU/0,9 ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa
Epoetin alfa HEXAL 10 000 IU/1 ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa
Epoetin alfa HEXAL 20 000 IU/0,5 ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa
Epoetin alfa HEXAL 30 000 IU/0,75 ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa
Epoetin alfa HEXAL 40 000 IU/1 ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Epoetin alfa HEXAL 1000 IU/0,5 ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa

Yksi millilitra liuosta sisältää 2000 IU epoetiini alfaa*, mikä vastaa 16,8 mikrogrammaa per millilitra
Esitäytetty 0,5 ml ruisku sisältää 1000 kansainvälistä yksikköä (IU), mikä vastaa 8,4 mikrogrammaa epoetiini alfaa. *

Epoetin alfa HEXAL 2000 IU/1 ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa

Yksi millilitra liuosta sisältää 2000 IU epoetiini alfaa*, mikä vastaa 16,8 mikrogrammaa per millilitra
Esitäytetty 1 ml ruisku sisältää 2000 kansainvälistä yksikköä (IU), mikä vastaa 16,8 mikrogrammaa epoetiini alfaa. *

Epoetin alfa HEXAL 3000 IU/0,3 ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa

Yksi millilitra liuosta sisältää 10 000 IU epoetiini alfaa*, mikä vastaa 84,0 mikrogrammaa per millilitra
Esitäytetty 0,3 ml ruisku sisältää 3000 kansainvälistä yksikköä (IU), mikä vastaa 25,2 mikrogrammaa epoetiini alfaa. *

Epoetin alfa HEXAL 4000 IU/0,4 ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa

Yksi millilitra liuosta sisältää 10 000 IU epoetiini alfaa*, mikä vastaa 84,0 mikrogrammaa per millilitra
Esitäytetty 0,4 ml ruisku sisältää 4000 kansainvälistä yksikköä (IU), mikä vastaa 33,6 mikrogrammaa epoetiini alfaa. *

Epoetin alfa HEXAL 5000 IU/0,5 ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa

Yksi millilitra liuosta sisältää 10 000 IU epoetiini alfaa*, mikä vastaa 84,0 mikrogrammaa per millilitra
Esitäytetty 0,5 ml ruisku sisältää 5000 kansainvälistä yksikköä (IU), mikä vastaa 42,0 mikrogrammaa epoetiini alfaa. *

Epoetin alfa HEXAL 6000 IU/0,6 ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa

Yksi millilitra liuosta sisältää 10 000 IU epoetiini alfaa*, mikä vastaa 84,0 mikrogrammaa per millilitra
Esitäytetty 0,6 ml ruisku sisältää 6000 kansainvälistä yksikköä (IU), mikä vastaa 50,4 mikrogrammaa epoetiini alfaa. *

Epoetin alfa HEXAL 7000 IU/0,7 ml injektioneste, liuos, esitältetyssä ruiskussa

Yksi millilitra liuosta sisältää 10 000 IU epoetiini alfa*, mikä vastaa 84,0 mikrogrammaa per millilitra

Esitältetty 0,7 ml ruisku sisältää 7000 kansainvälistä yksikköä (IU), mikä vastaa 58,8 mikrogrammaa epoetiini alfa. *

Epoetin alfa HEXAL 8000 IU/0,8 ml injektioneste, liuos, esitältetyssä ruiskussa

Yksi millilitra liuosta sisältää 10 000 IU epoetiini alfa*, mikä vastaa 84,0 mikrogrammaa per millilitra

Esitältetty 0,8 ml ruisku sisältää 8000 kansainvälistä yksikköä (IU), mikä vastaa 67,2 mikrogrammaa epoetiini alfa. *

Epoetin alfa HEXAL 9000 IU/0,9 ml injektioneste, liuos, esitältetyssä ruiskussa

Yksi millilitra liuosta sisältää 10 000 IU epoetiini alfa*, mikä vastaa 84,0 mikrogrammaa per millilitra

Esitältetty 0,9 ml ruisku sisältää 9000 kansainvälistä yksikköä (IU), mikä vastaa 75,6 mikrogrammaa epoetiini alfa. *

Epoetin alfa HEXAL 10 000 IU/1 ml injektioneste, liuos, esitältetyssä ruiskussa

Yksi millilitra liuosta sisältää 10 000 IU epoetiini alfa*, mikä vastaa 84,0 mikrogrammaa per millilitra

Esitältetty 1 ml ruisku sisältää 10 000 kansainvälistä yksikköä (IU), mikä vastaa 84,0 mikrogrammaa epoetiini alfa. *

Epoetin alfa HEXAL 20 000 IU/0,5 ml injektioneste, liuos, esitältetyssä ruiskussa

Yksi millilitra liuosta sisältää 40 000 IU epoetiini alfa*, mikä vastaa 336,0 mikrogrammaa per millilitra

Esitältetty 0,5 ml ruisku sisältää 20 000 kansainvälistä yksikköä (IU), mikä vastaa 168,0 mikrogrammaa epoetiini alfa. *

Epoetin alfa HEXAL 30 000 IU/0,75 ml injektioneste, liuos, esitältetyssä ruiskussa

Yksi millilitra liuosta sisältää 40 000 IU epoetiini alfa*, mikä vastaa 336,0 mikrogrammaa per millilitra

Esitältetty 0,75 ml ruisku sisältää 30 000 kansainvälistä yksikköä (IU), mikä vastaa 252,0 mikrogrammaa epoetiini alfa. *

Epoetin alfa HEXAL 40 000 IU/1 ml injektioneste, liuos, esitältetyssä ruiskussa

Yksi millilitra liuosta sisältää 40 000 IU epoetiini alfa*, mikä vastaa 336,0 mikrogrammaa per millilitra

Esitältetty 1 ml ruisku sisältää 40 000 kansainvälistä yksikköä (IU), mikä vastaa 336,0 mikrogrammaa epoetiini alfa. *

* Tuotettu kiinanhamsterin munasarjojen (CHO) soluissa yhdistelmä-DNA-tekniikalla

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos, eli se on olennaisesti natriumiton.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos, esitältetyssä ruiskussa (injektioneste)

Kirkas, väritön liuos

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Epoetin alfa HEXAL on tarkoitettu krooniseen munuaisten vajaatoimintaan liittyvän oireisen anemian hoitoon:

- hemodialyysia saavilla aikuisilla ja 1-18-vuotiailla lapsilla ja peritoneaalidialyysia saavilla aikuispotilailla (ks. kohta 4.4).
- aikuisilla, joilla on munuaisten vajaatoiminta ja jotka eivät vielä saa dialyysihoitoa, vaikean munuaisperäisen kliinisesti oireilevan anemian hoitoon (ks. kohta 4.4).

Epoetin alfa HEXAL on tarkoitettu anemian hoitoon ja verensiirron tarpeen vähentämiseen aikuisilla, joilla on kemoterapialla hoidettavia kiinteitä kasvaimia, pahanlaatuista lymfoomaa tai multippelimeyloomaa ja joilla verensiirron tarve on todennäköinen perustuen arviointiin potilaan yleisilasta (esim. kardiovaskulaaritalanne, ennen kemoterapiaa esiintynyt anemia).

Epoetin alfa HEXAL on tarkoitettu lisäämään autologisen veren tuottoa luovutettua autologista verta saavilla aikuispotilailla. Hoitoa tulee antaa vain kohtalaisen aneemisille potilaille, (hemoglobiinin [Hb] pitoisuuden vaihteluväli 10-13 g/dl [6,2-8,1 mmol/l], ei raudanpuutosta), jos veren talteenottomenetelmiä ei ole käytettävissä tai jos ne ovat riittämättömiä, kun suunnitellussa suuressa elektiiivissä leikkauksessa vaaditaan suuri määrä verta (vähintään 4 veriyksikköä naisilla tai vähintään 5 veriyksikköä miehillä).

Epoetin alfa HEXAL on tarkoitettu vähentämään altistusta allogeeniselle verensiirrolle ennen suurta elektiiivistä ortopedistä leikkausta aikuisilla, joilla ei ole raudanpuutosta ja joilla on odotettavissa suurentunut verensiirtokomplikaatioiden riski. Käyttö olisi rajattava vain kohtalaisen aneemisiin potilaisiin (hemoglobiinipitoisuuden vaihteluväli 10-13 g/dl (100-130 g/l) tai 6,2-8,1 mmol/l), joille ei ole tarjolla luovutetun autologisen veren siirtomahdollisuutta ja joilla on odotettavissa kohtalainen verenhukka (900-1800 ml).

Epoetin alfa HEXAL on tarkoitettu oireisen anemian (hemoglobiinipitoisuus ≤ 10 g/dl [≤ 100 g/l]) hoitoon aikuisille, joilla on matalan tai kohtalaisen 1-riskin primaarinen myelodysplastinen oireyhtymä (MDS) ja joilla on alhainen erytropoietiinitaso seerumissa (< 200 mU/ml).

4.2 Annostus ja antotapa

Epoetin alfa HEXAL -hoito on aloitettava sellaisten lääkäreiden valvonnassa, joilla on kokemusta edellä mainittuja indikaatioita sairastavien potilaiden hoidosta.

Annostus

Kaikki muut anemiaa aiheuttavat tekijät (raudan, folaatin tai B₁₂-vitamiinin puute, alumiinimyrkytys, infektio tai tulehdus, verenhukka, hemolyysi ja eri syistä johtuva luuydinfibroosi) tulisi arvioida ja hoitaa ennen epoetiini alfa -hoidon aloittamista ja päätettäessä annoksen suurentamisesta. Optimaalista epoetiini alfa -vastetta varten on varmistettava potilaan rautavarastojen riittävyys ja rautalisää on annettava tarvittaessa (ks. kohta 4.4)

Kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavien aikuispotilaiden oireisen anemian hoito

Anemiaoireet ja jälkitilat voivat vaihdella iän, sukupuolen ja samanaikaisten sairauksien mukaan. Lääkäriin arvio yksittäisen potilaan kliinisestä hoidosta ja tilasta on välttämätön.

Suosittelun toivottu hemoglobiinipitoisuuden vaihteluväli on 10-12 g/dl (100-120 g/l) tai 6,2-7,5 mmol/l. Epoetin alfa HEXAL -valmistetta tulee antaa hemoglobiinin nostamiseksi korkeintaan arvoon 12 g/dl (120 g/l, 7,5 mmol/l). On vältettävä sitä, että hemoglobiiniarvo nousee yli 2 g/dl

(20 g/l, 1,25 mmol/l) neljän viikon aikana. Jos näin pääsee tapahtumaan, annosta tulee säätää ohjeiden mukaan.

Hemoglobiiniarvon potilaskohtaisen vaihtelun vuoksi samalla potilaalla voi esiintyä satunnaisesti yksittäisiä tavoitepitoisuuden vaihteluvälin ylä- tai alapuolella olevia arvoja. Hemoglobiiniarvojen vaihtelua on säädeltävä muuttamalla annosta siten, että hemoglobiinipitoisuus olisi vaihteluvälillä 10–12 g/dl (100–120 g/l, 6,2–7,5 mmol/l).

Jatkuvaa 12 g/dl (120 g/l, 7,5 mmol/l) ylittävää hemoglobiinitasoa tulee välttää. Jos hemoglobiiniarvo nousee yli 2 g/dl (20 g/l, 1,25 mmol/l) kuukaudessa tai jos hemoglobiiniarvo on jatkuvasti yli 12 g/dl (120 g/l, 7,5 mmol/l), pienennetään Epoetin alfa HEXAL -annosta 25 %. Jos hemoglobiini on yli 13 g/dl (130 g/l, 8,1 mmol/l), keskeytetään hoito, kunnes se laskee alle 12 g/dl (120 g/l, 7,5 mmol/l), minkä jälkeen Epoetin alfa HEXAL -hoito aloitetaan uudelleen noin 25 % aiempaa annosta pienemmällä annoksella.

Potilaiden huolellisella tarkkailulla on varmistettava, että anemian ja sen oireiden tehokkaaseen hallintaan käytetään pienintä mahdollista tehoavaa Epoetin alfa HEXAL -annosta ja samalla hemoglobiinipitoisuus pidetään arvossa 12 g/dl (7,5 mmol/l) tai sen alapuolella.

Varovaisuutta on noudatettava suurennettaessa Epoetin alfa HEXAL -annoksia kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Hoidettaessa potilaita, joiden hemoglobiinivaste Epoetin alfa HEXAL -valmisteele on heikko, on mietittävä, onko heikolle vasteelle muita vaihtoehtoisia selityksiä (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Epoetin alfa HEXAL -hoito jakautuu kahteen vaiheeseen: korjausvaihe ja ylläpitovaihe.

Aikuiset hemodialyysipotilaat

Jos hemodialyysia saavalla potilaalla on helposti käytettävissä oleva laskimoyhteys, anto laskimoon on suositeltavaa.

Korjausvaihe

Aloituseros on 50 IU/kg kolmesti viikossa.

Suurena tai pienennä annosta tarvittaessa 25 IU/kg kerrallaan (kolmesti viikossa) kunnes toivottu hemoglobiinin pitoisuuden vaihteluväli 10-12 g/dl (100-120 g/l, 6,2-7,5 mmol/l) saavutetaan (tämä on tehtävä vaiheittain niin, että väli on vähintään neljä viikkoa).

Ylläpitovaihe

Suosittelava kokonaisviikkoannos on 75-300 IU/kg.

Annostus on säädettävä oikein hemoglobiiniarvojen säilyttämiseksi halutulla vaihteluvälillä: 10-12 g/dl (100-120 g/l, 6,2-7,5 mmol/l).

Potilaat, joiden hemoglobiinipitoisuus on alussa erittäin pieni (< 6 g/dl (< 60 g/l) tai < 3,75 mmol/l), saattavat tarvita suurempia ylläpitoannoksia kuin potilaat, joiden anemia on alussa lievempi (> 8 g/dl (> 80 g/l) tai > 5 mmol/l).

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat aikuispotilaat, jotka eivät vielä saa dialyysihoitoa

Jos helposti käytettävissä olevaa laskimoyhteyttä ei ole, Epoetin alfa HEXAL voidaan antaa ihonalaisesti.

Korjausvaihe

Aloituseros on 50 IU/kg kolmesti viikossa, minkä jälkeen annostusta suurennetaan tarvittaessa 25 IU/kg kerrallaan (kolmesti viikossa), kunnes haluttu tavoite on saavutettu (tämä tulisi tehdä vaiheittain niin, että väli on vähintään neljä viikkoa).

Ylläpitovaihe

Ylläpitovaiheen aikana Epoetin alfa HEXAL -valmistetta voidaan antaa joko kolmesti viikossa tai ihonalaisesti annettuna kerran viikossa tai joka toinen viikko.

Annos ja annosvälit on säädettävä oikein hemoglobiiniarvojen säilyttämiseksi halutulla tasolla: hemoglobiini välillä 10-12 g/dl (100-120 g/l, 6,2-7,5 mmol/l). Annosvälin pidentäminen saattaa vaatia annoksen suurentamista.

Enimmäisannostus ei saa olla yli 150 IU/kg kolmesti viikossa, 240 IU/kg (20 000 IU:n enimmäismäärään asti) kerran viikossa tai 480 IU/kg (40 000 IU:n enimmäismäärään asti) joka toinen viikko.

Peritoneaalidialyysia saavat aikuispotilaat

Jos helposti käytettävissä olevaa laskimoyhteyttä ei ole, Epoetin alfa HEXAL voidaan antaa ihonalaisesti.

Korjausvaihe

Aloitusannos on 50 IU/kg kaksi kertaa viikossa.

Ylläpitovaihe

Suosittelut ylläpitoannos on 25-50 IU/kg kaksi kertaa viikossa jaettuna kahteen yhtä suureen injektioon.

Annostus on säädettävä oikein hemoglobiiniarvojen säilyttämiseksi halutulla tasolla: 10-12 g/dl (100-120 g/l, 6,2-7,5 mmol/l).

Solunsalpaajahoidon aiheuttamaa anemiaa sairastavien aikuispotilaiden hoito

Anemian oireet ja jälkitilat saattavat vaihdella iästä, sukupuolesta ja yleisestä tautitaakasta riippuen. Lääkärin arvio yksittäisen potilaan kliinisestä hoidosta ja tilasta on välttämätön.

Epoetin alfa HEXAL -valmistetta tulee antaa anemiaa sairastaville potilaille (esim. hemoglobiinipitoisuus \leq 10 g/dl (100 g/l, 6,2 mmol/l)).

Aloitusannos on 150 IU/kg ihonalaisesti kolmesti viikossa.

Epoetin alfa HEXAL -valmisteen aloitusannoksena voidaan vaihtoehtoisesti antaa 450 IU/kg ihonalaisesti kerran viikossa.

Annostus on säädettävä oikein hemoglobiiniarvojen säilyttämiseksi halutulla vaihteluvälillä 10-12 g/dl (100-120 g/l, 6,2-7,5 mmol/l).

Hemoglobiinipitoisuuden potilaskohtaisen vaihtelun vuoksi samalla potilaalla voi esiintyä satunnaisesti yksittäisiä tavoitevaihteluvälin ylä- tai alapuolella olevia arvoja. Hemoglobiiniarvon vaihteluita tulee hoitaa annosta muuttamalla hemoglobiinipitoisuuden toivottu vaihteluväli 10 g/dl (100 g/l, 6,2 mmol/l) - 12 g/dl (120 g/l, 7,5 mmol/l) huomioiden. Jatkuvaa 12 g/dl (120 g/l, 7,5 mmol/l) ylittävää hemoglobiinipitoisuutta tulee välttää. Jäljempänä annetaan ohjeet asianmukaiseen annoksen muuttamiseen hemoglobiinipitoisuuksien ylittäessä 12 g/dl (120 g/l, 7,5 mmol/l).

- Jos hemoglobiinipitoisuus on noussut vähintään 1 g/dl (10 g/l, 0,62 mmol/l) tai retikulosyyttien määrä on lisääntynyt \geq 40 000 solua/mikrol yli lähtötason neljän hoitoviikon jälkeen, annos tulisi pitää 150 IU/kg:nä kolmesti viikossa annettuna tai 450 IU/kg:nä kerran viikossa annettuna.
- Jos hemoglobiinipitoisuus on noussut $<$ 1 g/dl ($<$ 10 g/l, $<$ 0,62 mmol/l) ja retikulosyyttien määrä on lisääntynyt $<$ 40 000 solua/mikrol yli lähtötason, suurena annos tasolle 300 IU/kg kolmesti viikossa. Jos 300 IU/kg:llä kolmesti viikossa toteutetun neljän lisähoitoviikon jälkeen hemoglobiinipitoisuus on noussut \geq 1 g/dl (\geq 10 g/l, \geq 0,62 mmol/l) tai retikulosyyttien määrä on lisääntynyt \geq 40 000 solua/mikrol, annos tulisi pitää 300 IU/kg:nä kolmesti viikossa.

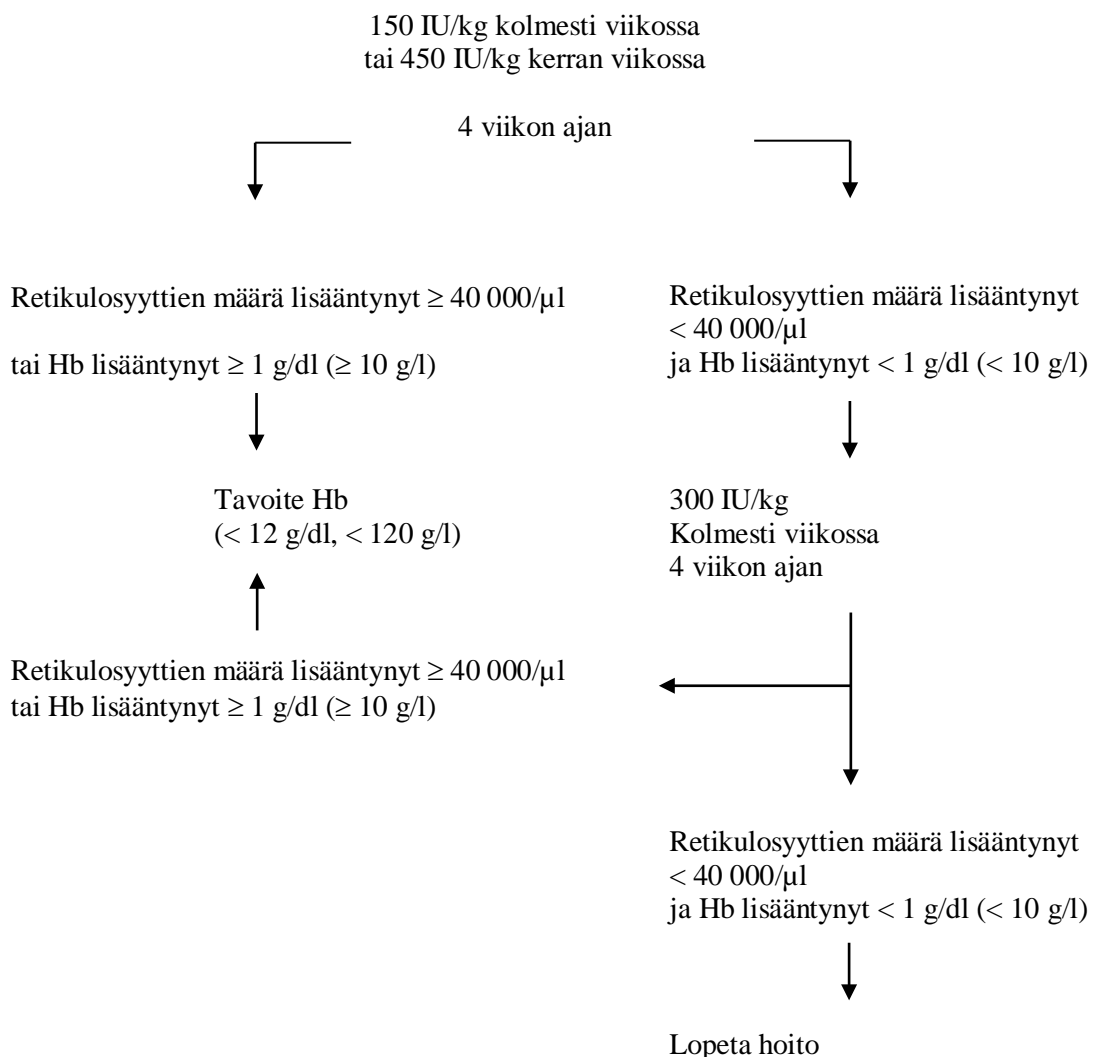
- Jos hemoglobiinipitoisuus on noussut $< 1 \text{ g/dl}$ ($< 10 \text{ g/l}$, $< 0,62 \text{ mmol/l}$) ja retikulosyyttien määrä on lisääntynyt $< 40\,000$ solua/mikrol yli lähtötason, vastetta ei todennäköisesti saavuteta ja hoito tulisi lopettaa.

Annoksen sovittaminen hemoglobiinipitoisuuden ylläpitämiseksi alueella 10 g/dl - 12 g/dl (100 - 120 g/l , $6,2$ - $7,5 \text{ mmol/l}$)

Jos hemoglobiinipitoisuus nousee yli 2 g/dl (20 g/l , $1,25 \text{ mmol/l}$) kuukaudessa tai jos hemoglobiinipitoisuuden taso ylittää 12 g/dl (120 g/l , $7,5 \text{ mmol/l}$), pienennä Epoetin alfa HEXAL -annosta noin 25-50 %.

Jos hemoglobiinipitoisuuden taso ylittää 13 g/dl (130 g/l , $8,1 \text{ mmol/l}$), keskeytetään hoito, kunnes hemoglobiini on laskenut alle 12 g/dl (120 g/l , $7,5 \text{ mmol/l}$), minkä jälkeen Epoetin alfa HEXAL -hoito aloitetaan uudelleen noin 25 % aiempaa annosta pienemmällä annoksella.

Suosittelava annosteluohjelma on esitetty seuraavassa kaaviossa.



Potilaiden huolellisella tarkkailulla on varmistettava, että anemian oireiden tehokkaaseen hallintaan käytetään erytropoietiinia stimuloivan aineen (ESA) pienintä mahdollista annosta.

Epoetiini alfa -hoitoa on jatkettava, kunnes solunsalpaajahoidon päättymisestä on kulunut yksi kuukausi.

Hoito aikuisilla leikkauspotilailla, joille siirretään luovutettua autologista verta

Lievästi aneemisia potilaita (hematokriitti 33-39 %), joille on varattava ≥ 4 veriyksikköä, tulee hoitaa Epoetin alfa HEXAL -valmisteen annoksella 600 IU/kg laskimonsisäisesti kaksi kertaa viikossa 3 viikkoa ennen leikkausta. Epoetin alfa HEXAL -valmistetta tulee antaa verenluovutuksen päätyttyä.

Hoito aikuispotilailla, joille on suunniteltu suuri elektiivinen ortopedinen leikkaus

Suosittelun annos on 600 IU/kg Epoetin alfa HEXAL -valmistetta ihon alle annettuna viikoittain kolmen viikon ajan (päivät 21, 14 ja 7) ennen leikkausta sekä leikkauspäivänä (päivä 0).

Jos potilaan tila vaatii leikkausta aikaisemmin kuin kolmen viikon kuluttua, 300 IU/kg Epoetin alfa HEXAL -valmistetta annetaan ihon alle päivittäin kymmenenä perättäisenä päivänä ennen leikkausta, leikkauspäivänä sekä neljänä päivänä heti leikkauksen jälkeen.

Jos hemoglobiini nousee tasolle 15 g/dl (150 g/l, 9,38 mmol/l) tai korkeammalle leikkausta edeltävän jakson aikana, Epoetin alfa HEXAL -lääkitys lopetetaan eikä lisäannostuksia enää anneta.

Aikuispotilaiden hoito, kun potilaalla on matalan tai kohtalaisen 1-riskin MDS

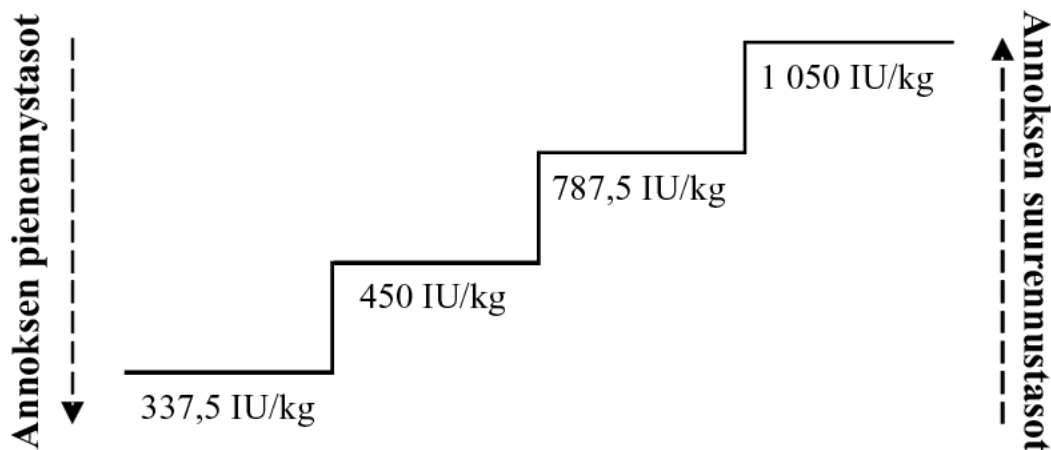
Epoetin alfa HEXAL -valmistetta on annettava potilaille, joilla on oireinen anemia (esim. hemoglobiinipitoisuus ≤ 10 g/dl [≤ 100 g/l, 6,2 mmol/l]).

Suosittelu Epoetin alfa HEXAL -aloitusannos on 450 IU/kg (kokonaisenimmäisannos on 40 000 IU) annettuna ihon alle kerran viikossa niin, ettei annosten välillä ole alle viittä päivää.

Annosta on muutettava tarpeen mukaan, jotta hemoglobiinipitoisuus pysyy tavoitealueella 10–12 g/dl (100–120 g/l, 6,2–7,5 mmol/l). On suositeltavaa, että aloitusvaiheen erytroidivaste arvioidaan 8-12 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta. Annosta on suurennettava ja pienennettävä yksi annostasoa kerrallaan (ks. seuraava kaavio). Hemoglobiinipitoisuutta yli 12 g/dl (120 g/l, 7,5 mmol/l) on vältettävä.

Annoksen suurennus: Annosta ei pitäisi suurentaa enimmäisannosta 1 050 IU/kg viikossa (kokonaisannos 80 000 IU) suuremmaksi. Jos potilaan vaste lakkaa tai hemoglobiinipitoisuus putoaa ≥ 1 g/dl (≥ 10 g/l), kun annosta pienennetään, annosta on suurennettava yhdellä annostasolla. Annosten suurennusten välillä on odotettava vähintään 4 viikkoa.

Annoksen pito ja pienennys: Epoetiini alfan käyttö on lopetettava, kun hemoglobiinipitoisuus on yli 12 g/dl (120 g/l, 7,5 mmol/l). Kun hemoglobiiniarvo on < 11 g/dl (< 110 g/l), annostus voidaan käynnistää uudelleen samalla annostasolla tai yhtä pienemmällä annostasolla lääkärin harkinnan mukaan. Annoksen pienentämistä yhdellä annostasolla on harkittava, jos hemoglobiiniarvo nousee nopeasti (> 2 g/dl [> 20 g/l] neljän viikon aikana).



Anemiaoireet ja jälkitilat voivat vaihdella iän, sukupuolen ja samanaikaisten sairauksien mukaan. Lääkäriin arvio yksittäisen potilaan kliinisestä hoidosta ja tilasta on välttämätön.

Pediatriset potilaat

Oireisen anemian hoito kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla, hemodialyysia saavilla potilailla

Anemiaoireet ja jälkitilat voivat vaihdella iän, sukupuolen ja samanaikaisten sairauksien mukaan. Lääkäriin arvio yksittäisen potilaan kliinisestä hoidosta ja tilasta on välttämätön.

Pediatrisilla potilailla suositeltu hemoglobiinipitoisuuden vaihteluväli on 9,5-11 g/dl (95-110 g/l, 5,9-6,8 mmol/l). Epoetin alfa HEXAL -valmistetta tulee antaa hemoglobiinin nostamiseksi korkeintaan arvoon 11 g/dl (110 g/l, 6,8 mmol/l). On vältettävä sitä, että hemoglobiiniarvo nousee yli 2 g/dl (20 g/l, 1,25 mmol/l) neljän viikon aikana. Jos näin pääsee tapahtumaan, annosta tulee säätää ohjeiden mukaan.

Potilaiden huolellisella tarkkailulla on varmistettava, että anemian ja sen oireiden tehokkaaseen hallintaan käytetään pienintä mahdollista Epoetin alfa HEXAL -annosta.

Epoetin alfa HEXAL -hoito jakautuu kahteen vaiheeseen: korjausvaihe ja ylläpitovaihe.

Jos hemodialyysia saavalla pediatrisilla potilaalla on helposti käytettävissä oleva laskimoyhteys, anto laskimoon on suositeltavaa.

Korjausvaihe

Aloitussannos on 50 IU/kg kolmesti viikossa laskimonsisäisesti.

Tämän jälkeen annosta suurennetaan tai pienennetään tarvittaessa 25 IU/kg (kolmesti viikossa) kunnes saavutetaan toivottu hemoglobiinin pitoisuuden vaihteluväli, 9,5-11 g/dl (95-110 g/l, 5,9-6,8 mmol/l) (tämä tulisi tehdä vaiheittain niin, että väli on vähintään neljä viikkoa).

Ylläpitovaihe

Annostus on säädettävä oikein hemoglobiinipitoisuuksien säilyttämiseksi halutun vaihteluvälin sisällä: 9,5-11 g/dl (95-110 g/l; 5,9-6,8 mmol/l).

Alle 30-kiloiset lapset tarvitsevat yleensä suurempia ylläpitoannoksia kuin yli 30-kiloiset lapset ja aikuiset.

Pediatriset potilaat, joiden hemoglobiinipitoisuus on alussa erittäin pieni (< 6,8 g/dl (68 g/l) tai < 4,25 mmol/l) saattavat tarvita suurempia ylläpitoannoksia kuin potilaat, joiden hemoglobiinipitoisuus on alussa suurempi (> 6,8 g/dl (68 g/l) tai > 4,25 mmol/l).

Anemia kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ennen dialyysin aloittamista tai peritoneaalidialyysihoidossa

Epoetiini alfan turvallisuutta ja tehoa anemiaa sairastavilla munuaisten vajaatoimintapotilailla ennen dialyysin aloittamista tai peritoneaalidialyysihoidossa ei ole varmistettu. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdassa 5.1, ei voida antaa suosituksia epoetiini alfan annostuksesta ihon alle näissä väestöryhmissä.

Solunsalpaajahoidon aiheuttamaa anemiaa sairastavien pediatristen potilaiden hoito

Epoetiini alfan turvallisuutta ja tehoa solunsalpaajahoidoa saavien pediatristen potilaiden hoidossa ei ole varmistettu (ks. kohta 5.1).

Hoito pediatrisilla leikkauspotilailla, joille siirretään luovutettua autologista verta

Epoetiini alfan turvallisuutta ja tehoa pediatristen potilaiden hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Hoito pediatrisilla potilailla, joille on suunniteltu suuri elektiivinen ortopedinen leikkaus

Epoetiini alfan turvallisuutta ja tehoa pediatrien potilaiden hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet.

Anna Epoetin alfa HEXAL -ruiskun lämmitä huoneenlämpöiseksi ennen käyttöä. Tämä vie tavallisesti 15-30 minuuttia.

Kuten kaikkien pistoksena annettavien lääkkeiden kohdalla, tarkasta, ettei liuoksessa ole hiukkasia tai värin muutoksia. Epoetin alfa HEXAL on steriili, mutta säilöntäaineeton valmiste, joka on tarkoitettu ainoastaan kertakäyttöön. Anna tarvittava määrä.

Kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavien aikuispotilaiden oireisen anemian hoito

Jos kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavalla potilaalla on helposti käytettävissä oleva laskimoyhteys (hemodialyysipotilaat), Epoetin alfa HEXAL -valmisteen anto laskimoon on suositeltavaa.

Jos helposti käytettävissä olevaa laskimoyhteyttä ei ole (potilaat, jotka eivät vielä saa dialyysia ja peritoneaalidialyysia saavat potilaat), Epoetin alfa HEXAL voidaan antaa ihonalaisena injektiona.

Solunsalpaajahoidon aiheuttamaa anemiaa sairastavien aikuispotilaiden hoito

Epoetin alfa HEXAL tulee antaa ihonalaisena injektiona.

Hoito aikuisilla leikkauspotilailla, joille siirretään luovutettua autologista verta

Epoetin alfa HEXAL tulee antaa laskimoon.

Hoito aikuispotilailla, joille on suunniteltu suuri elektiivinen ortopedinen leikkaus

Epoetin alfa HEXAL tulee antaa ihonalaisena injektiona.

Aikuispotilaiden hoito, kun potilaalla on matalan tai kohtalaisen 1-riskin MDS

Epoetin alfa HEXAL tulee antaa ihonalaisena injektiona.

Oireisen anemian hoito kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla, hemodialyysihoidoa saavilla lapsipotilailla

Kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla lapsipotilailla, joilla laskimoyhteys on rutiinisti käytettävissä (hemodialyysipotilaat), on suositeltava antaa Epoetin alfa HEXAL laskimoon.

Anto laskimoon

Annetaan vähintään 1-5 minuutin kuluessa kokonaisannoksesta riippuen. Hemodialyysipotilaille bolusinjektio voidaan antaa dialyysin aikana dialyysikatetrin laskimoportin kautta. Injektio voidaan vaihtoehtoisesti antaa dialyysikerran jälkeen valtimolaskimoavanteen kestokanyylin kautta, minkä jälkeen letku huuhdellaan 10 ml:lla isotonista keittosuolaliuosta, jotta injisoitu lääke siirtyy tyydyttävällä tavalla verenkiertoon (ks. Annostus, **Aikuiset hemodialyysipotilaat**).

Hitaampaa antamista suositellaan potilaille, joille hoito aiheuttaa flunssaa muistuttavia oireita (ks. kohta 4.8).

Älä anna Epoetin alfa HEXAL -valmistetta laskimonsisäisenä infuusiona tai yhdessä muiden lääkevalmisteliuosten kanssa (ks. lisätietoja kohdasta 6.6).

Anto ihon alle

1 ml:n enimmäismäärää yhtä pistokohtaa kohti ei pitäisi yleensä ylittää. Suurempia tilavuuksia käytettäessä injektio tulisi pistää useaan eri kohtaan.

Injektiot pistetään raajoihin tai vatsaontelon etuseinämään.

Niissä tilanteissa, joissa lääkäri arvelee, että potilas tai hänestä huolehtiva henkilö voi pistää Epoetin alfa HEXAL -valmistetta ihon alle turvallisesti ja tehokkaasti itse, on annettava oikeaa annosta ja antamista koskevaa opastusta.

Asteikkorenkaat

Ruiskussa on asteikkorenkaat, jotka mahdollistavat osittaisen annoksen ottamisen (ks. kohta 6.6). Valmiste on kuitenkin tarkoitettu ainoastaan kertakäyttöön. Yhdestä ruiskusta saa ottaa vain yhden Epoetin alfa HEXAL -annoksen.

”Ohjeet itsesi pistämiseen” ovat pakkausselosteen lopussa.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Jos potilaalle on kehittynyt puhdas punasoluaplasia (pure red cell aplasia, PRCA) minkä tahansa erytropoietiini-valmisteen käytön yhteydessä, häntä ei tule hoitaa Epoetin alfa HEXAL -valmistella tai millään muulla erytropoietiini-valmistella (ks. kohta 4.4).
- Hallitsematon hypertensio.
- Kaikki autologisen veren verensiirto-ohjelmiin liittyvät vasta-aiheet on otettava huomioon potilailla, jotka saavat Epoetin alfa HEXAL -valmistetta.

Epoetin alfa HEXAL -hoito on kontraindisoitu vakavasta sepelvaltimon, ääreisvaltimoiden, kaulavaltimon tai aivoverisuoniston sairaudesta kärsivän sekä äskettäin sydäninfarktin tai aivoinfarktin saaneen potilaan suuressa elektiivisessä ortopedisessa leikkaushoidossa, jossa ei tehdä autologista verensiirtoa.

- Leikkauspotilaat, joille jostakin syystä ei voi antaa asiaankuuluvaa tromboosiprofylaksia.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä

Jokaisen epoetiini alfa -hoitoa saavan potilaan verenpainetta on seurattava tarkoin ja sitä on hoidettava tarvittaessa. Varovaisuutta on noudatettava epoetiini alfan käytössä, jos potilaalla on hoitamaton, riittämättömästi hoidettu tai huonosti hallittava verenpainetauti. Potilaalle on ehkä aloitettava verenpainetaudin hoito tai hoitoa on lisättävä. Jos verenpainetta ei saada hallintaan, epoetiini alfa -hoito on lopetettava.

Hypertensiivisiä kriisejä, joihin liittyy enkefalopatiaa muistuttavia oireita ja yleistyneitä kouristuskohtauksia, jotka vaativat välitöntä lääkärinhoitoa ja tehohoitoa, on myöskin ilmennyt epoetiini alfa -hoidon aikana potilailla, joilla oli aikaisemmin normaali tai alhainen verenpaine. Erityistä huomiota on kiinnitettävä äkillisiin migreeniä muistuttaviin viiltäviin päänsärkykohtauksiin mahdollisena varoitusmerkkinä (ks. kohta 4.8).

Varovaisuutta on noudatettava epoetiini alfan käytössä potilailla, joilla on epilepsia, anamneesissa kouristuskohtauksia tai joilla on sairauksia, jotka liitetään kouristelutaipumukseen, kuten esimerkiksi keskushermoston infektiot ja aivojen metastaasit.

Varovaisuutta on noudatettava epoetiini alfan käytössä potilailla, joilla on krooninen maksan vajaatoiminta. Epoetiini alfan turvallisuutta ei ole varmistettu potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta.

ESA-aineita saavilla syöpäpotilaille on havaittu tromboottisten verisuonitapahtumien (thrombotic vascular events, TVEs) esiintyvyyden lisääntyneen (ks. kohta 4.8). Näihin kuuluvat laskimo- ja valtimotromboosit ja embolia (joista jotkut johtavat kuolemaan), kuten syvä laskimotukos, keuhkoembolia, verkkokalvon verisuonitukos ja sydämfarkti. Lisäksi aivoverisuonitapahtumia (mukaan lukien aivoinfarkti ja aivoverenvuoto ja ohimenevät aivoverenkiertohäiriöt) on raportoitu.

Näiden tromboottisten verisuonitapahtumien raportoitua riskiä on punnittava huolellisesti epoetiini alfa -hoidosta saataviin hyötyihin nähden erityisesti potilaille, joilla on ennestään tromboottisille tapahtumille altistavia riskitekijöitä, mukaan lukien lihavuus ja aiemmat tromboottiset verisuonitapahtumat (esim. syvä laskimotukos, keuhkoembolia ja aivoverenkiertohäiriö).

Kaikkien potilaiden hemoglobiinitasoja on seurattava tarkoin tromboembolisten tapahtumien ja kuolemantapausten mahdollisen lisääntyneen riskin johdosta, kun potilaita hoidetaan käyttöaiheen edellyttämiä hemoglobiinipitoisuuksien vaihteluvälejä suuremmilla tasoilla.

Verihiutaleiden määrä saattaa nousta kohtalaisesti normaalin vaihteluvälin rajoissa annoksesta riippuvaisesti epoetiini alfa -hoidon aikana. Verihiutaleiden määrä palautuu ennalleen jatkohoidon aikana. Lisäksi on raportoitu normaalin vaihteluvälin yläpuolella olevaa trombosytomia. Verihiutaleiden määrää suositellaan seurattavaksi säännöllisesti kahdeksan ensimmäisen hoitoviikon aikana.

Kaikki muut anemiaa aiheuttavat tekijät (raudan, folaatin tai B₁₂-vitamiinin puute, alumiinimyrkytys, infektio tai tulehdus, verenhukka, hemolyysi ja eri syistä johtuva luumyofibroosi) tulisi arvioida ja hoitaa ennen epoetiini alfa -hoidon aloittamista ja päätettäessä annoksen suurentamisesta. Seerumin ferritiiniarvot pienenevät useimmiten samaan aikaan, kun hematokriittiarvo suurenee. Optimaalista epoetiini alfa -vastetta varten on varmistettava potilaan rautavarastojen riittävyys ja rautalisää on annettava tarvittaessa (ks. kohta 4.2):

- kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille suositellaan rautalisää (elementaarirautaa 200-300 mg/vrk suun kautta aikuisille ja 100-200 mg/vrk suun kautta lapsipotilaille), jos seerumin ferritiinitaso on alle 100 ng/ml
- syöpäpotilaille suositellaan rautalisää (elementaarirautaa 200-300 mg/vrk suun kautta, jos transferrinisaturaatio on alle 20 %
- potilaille, joille siirretään luovutettua autologista verta, on annettava lisärautaa (elementaarirautaa 200 mg/vrk suun kautta) useiden viikkojen ajan ennen autologisen veren keräystä, jotta ennen epoetiini alfa -hoidon aloittamista saavutetaan suuret rautavarastot, ja koko epoetiini alfa -hoitajakson ajan
- potilaille, joille on suunniteltu suuri elektiivinen ortopedinen leikkaus, on annettava lisärautaa (elementaarirautaa 200 mg/vrk suun kautta) koko epoetiini alfa -hoitajakson ajan. Jos mahdollista, lisärautahoito on aloitettava ennen epoetiini alfa -hoitoa, jotta elimistön rautavarastot täyttyvät riittävästi.

Hyvin harvoin on havaittu porfyrian kehittymistä tai pahenemista epoetiini alfalla hoidetuilla potilaille. Epoetiini alfaa on käytettävä porfyriapotilaille varoen.

Epoetiinihoidon yhteydessä on ilmoitettu vakavia ihoon kohdistuvia haittavaikutuksia, mukaan lukien Stevens-Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysiä, jotka voivat olla hengenvaarallisia tai kuolemaan johtavia. Vakavampia tapauksia on havaittu pitkävaikutteisten epoetiinien yhteydessä.

Lääkettä määrättäessä potilaille on kerrottava oireista ja ihoreaktioita on seurattava tarkasti. Jos näihin reaktioihin viittaavia oireita ilmenee, Epoetin alfa HEXAL -valmisteen käyttö on lopetettava heti ja vaihtoehtoista hoitoa on harkittava.

Jos potilaalla on vakava ihoon kohdistuva reaktio, kuten Epoetin alfa HEXAL -valmisteen käytöstä johtuva Stevens-Johnsonin oireyhtymä tai toksinen epidermaalinen nekrolyysi, hoitoa Epoetin alfa HEXAL -valmisteen kanssa ei saa aloittaa kyseisellä potilaalla uudelleen missään vaiheessa.

Erytropoietiinia stimuloivien aineiden (ESA) jäljitettävyyden parantamiseksi tulisi annetun ESA:n nimi ja eränumero merkitä selvästi potilastietoihin (tai ilmoittaa niissä).

Potilaiden vaihtamisen yhden erytropoietiinia stimuloivan aineen käytöstä toisen vastaavan aineen käyttöön on tapahduttava asianmukaisessa valvonnassa.

Puhdas punasoluaplasia (Pure Red Cell Aplasia PRCA)

Vasta-ainevälitteistä puhdasta punasoluaplasiaa PRCA on raportoitu kuukausien tai vuosien epoetiini alfa -hoidon jälkeen. Tapauksia on ilmoitettu myös C-hepatiittia sairastavilla potilailla, joita on hoidettu interferonilla ja ribaviriinilla, kun ESA-aineita on käytetty samanaikaisesti. Epoetiini alfaa ei ole hyväksytty C-hepatiittiin liittyvän anemian hoitoon.

Potilailta, joille on äkillisesti kehittynyt hemoglobiinin vähenemisellä määritetty (1-2 g/dl/kk (10-20 g/l/kk) tai 0,62-1,25 mmol/l/kk) lääkkeen vaikutuksen puutos, johon liittyy verensiirtojen lisääntynyt tarve, on tutkittava retikulosyyttien määrä ja vasteen puuttumisen tavallisimmat syyt (esimerkiksi raudan, folaatin ja B₁₂-vitamiinin puutos, alumiinimyrkytys, infektio tai tulehdus, verenhukka, hemolyysi ja eri syistä johtuva luuydinfibroosi).

Alhaisiin retikulosyyttimääriin liittyvän vaikean anemian kehittymisen ja hemoglobiinin paradoksisen vähenemisen tulisi antaa aihe epoetiini alfa -hoidon keskeyttämiseen ja erytropoietiinin vasta-ainetestiin suorittamiseen. Luuydintutkimusta on myös harkittava PRCA:n toteamiseksi.

Ristireaktion riskin vuoksi muita hoitoja erytropoietiinia stimuloivilla aineilla ei pidä aloittaa.

Oireisen anemian hoito kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla aikuis- ja lapsipotilailla

Jos epoetiini alfa -hoitoa saavilla potilailla on krooninen munuaisten vajaatoiminta, hemoglobiinitasot on mitattava säännöllisesti kunnes vakaa taso on saavutettu, sekä sen jälkeen määrääjoin.

Kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla hemoglobiinipitoisuuden nousunopeuden tulisi olla noin 1 g/dl (10 g/l, 0,62 mmol/l) kuukautta kohti eikä se saisi ylittää 2 g/dl (20 g/l, 1,25 mmol/l) kuukautta kohti hypertension pahenemisriskin minimoimiseksi.

Kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ylläpidettävä hemoglobiinipitoisuus ei saa ylittää kohdassa 4.2 suositeltua hemoglobiinipitoisuuden vaihteluvälin ylärajaa. Kliinisissä tutkimuksissa havaittiin kuoleman ja vakavien sydän- ja verisuonitapahtumien riskin lisääntyneen käytettäessä ESA-aineita yli 12 g/dl:n (120 g/l, 7,5 mmol/l) hemoglobiinipitoisuuden saavuttamiseksi.

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa epoetiineilla ei ole saavutettu merkittävää lisähyötyä, kun hemoglobiinipitoisuus on nostettu yli minimitason, jolla anemiaoireet pysyvät hallinnassa ja verensiirrot vältetään.

Varovaisuutta on noudatettava suurennettaessa Epoetin alfa HEXAL -annoksia kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, sillä suuret kumulatiiviset epoetiiniannokset saattavat liittyä lisääntyneeseen kuolleisuusriskiin, vakaviin kardiovaskulaarisiin tapahtumiin ja aivoverisuonitapahtumiin. Hoidettaessa potilaita, joiden hemoglobiinivaste epoetiineille on heikko, on mietittävä, onko heikolle vasteelle muita vaihtoehtoisia selityksiä (ks. kohdat 4.2 ja 5.1).

Epoetin alfa -hoitoa ihonalaisesti saavia, kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita on seurattava säännöllisesti tehon häviämisen varalta. Tämä määritellään olemattomaksi tai heikentyneeksi vasteeksi epoetin alfa -hoidolle, kun potilas on aiemmin reagoinut kyseiseen hoitoon. Sille on ominaista hemoglobiinin jatkuva väheneminen epoetin alfa -annoksen suurentamisesta huolimatta (ks. kohta 4.8).

Jotkut potilaat, joilla epoetiini alfan annosväli on pitkä (pidempi kuin kerran viikossa), eivät välttämättä saavuta riittäviä hemoglobiiniarvoja (ks. kohta 5.1) ja saattavat tarvita suuremman epoetiini alfa -annoksen. Hemoglobiiniarvot on mitattava säännöllisesti.

Sunttitrombooseja on ilmennyt etenkin niillä hemodialyysipotilailla, joilla on taipumusta alhaiseen verenpaineeseen tai joiden AV-avanteessa ilmenee komplikaatioita (esim. stenoosit, aneurysmat jne.). Näille potilaille suositellaan suntin varhaista korjaamista ja tromboosin estohoitoa esimerkiksi asetyylisalisyylihapolla.

Hyperkalemiaa on havaittu yksittäistapauksissa, joskaan syy-yhteyttä hoitoon ei ole osoitettu. Seerumin elektrolyyttitasoja on seurattava potilailla, joilla on krooninen munuaisten vajaatoiminta. Jos seerumin kaliumtason todetaan nousseen tai olevan nousussa, hyperkalemian asianmukaisen hoidon lisäksi on harkittava epoetiini alfa -hoidon keskeyttämistä siihen asti, kunnes seerumin kaliumtaso on korjaantunut.

Hemodialyysin aikana hepariiniannosta on usein suurennettava epoetiini alfa -hoitajakson aikana kohonneen hematokriitin vuoksi. Dialyysilaitteisto voi tukkeutua, jos hepariinihoito ei ole optimaalinen.

Tähänastisten saatavilla olevien tutkimustietojen perusteella anemian korjaaminen epoetiini alfalla munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla aikuispotilailla, jotka eivät vielä saa dialyysihoidoa, ei nopeuta munuaisten vajaatoiminnan pahenemista.

Solunsalpaajahoidon aiheuttamaa anemiaa sairastavien potilaiden hoito

Jos epoetiini alfa -hoitoa saavilla potilailla on syöpä, hemoglobiinitasot on mitattava säännöllisesti kunnes vakaa taso on saavutettu, sekä sen jälkeen määräjain.

Epoetiinit ovat kasvutekijöitä, jotka stimuloivat ensisijaisesti punasolujen tuotantoa. Erytropoietiinireseptoreja voidaan todeta myös erilaisten kasvainsolujen pinnalla. Kaikkien kasvutekijöiden tapaan on olemassa mahdollisuus, että epoetiinit voivat stimuloida kasvainten kasvua. ESA-aineiden roolia syövän etenemisen tai lyhentyneen etenemismapaan elinajan suhteen ei voida sulkea pois. Kontrolloiduissa tutkimuksissa epoetiini alfan ja muiden ESA-aineiden käyttö on liitetty:

- taudin etenemisajan lyhentyminen levinnyttä pään ja kaulan alueen syöpää sairastavilla potilailla, jotka saavat sädehoitoa, kun niitä annetaan yli 14 g/dl:n (140 g/l, 8,7 mmol/l) hemoglobiinipitoisuuden saavuttamiseksi
- kokonaiselinajan lyhentyminen ja neljän kuukauden kohdalla sairauden etenemisestä johtuvien kuolemien lisääntyminen solunsalpaajahoidoa saavilla metastasoitunutta rintasyöpää sairastavilla potilailla, kun niitä annetaan 12-14 g/dl:n (120-140 g/l, 7,5-8,7 mmol/l) hemoglobiinipitoisuuden saavuttamiseksi
- kuoleman riskin lisääntyminen syöpää sairastavilla potilailla, jotka eivät saaneet solunsalpaajia eivätkä sädehoitoa, kun niitä annetaan yli 12 g/dl:n (120 g/l, 7,5 mmol/l) hemoglobiinipitoisuuden saavuttamiseksi. Erytropoietiinia stimuloivia aineita ei ole tarkoitettu käytettäväksi tässä potilasryhmässä
- sairauden etenemisen tai kuoleman riskin 9 %:n nousu epoetiini alfaa ja tavanomaista hoitoa saaneiden ryhmässä ensimmäisen analyysin jälkeen ja 15 %:n lisääntynyt riski, jota ei voida tilastollisesti sulkea pois, solunsalpaajahoidoa saavilla metastasoitunutta rintasyöpää sairastavilla potilailla, kun niitä annetaan 10–12 g/dl (6,2–7,5 mmol/l) hemoglobiinipitoisuuden saavuttamiseksi.

Edellä mainitut seikat huomioiden tulisi verensiirron olla joissakin kliinisissä tilanteissa ensisijainen anemian hoitomuoto syöpäpotilailla. Päätöksen antaa yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettua erytropoietiinia tulisi perustua potilaskohtaiseen hyöty-riski-analyysiin, jossa tulee huomioida erityiset

kliiniset puitteet. Tässä arvioinnissa huomioitaviin tekijöihin tulee kuulua kasvaimen tyyppi ja vaihe; anemian aste; odotettavissa oleva elinaika; potilaan hoitoympäristö; ja potilaan toiveet (ks. kohta 5.1).

Solunsalpaajahoidon saavilla syöpäpotilailla tulisi huomioida 2-3 viikon viive ESA-aineiden annon ja erytropoietiini-indusoidujen punasolujen ilmaantumisen välillä arvioitaessa epoetiini alfa -hoidon sopivuutta (verensiirtoa todennäköisesti tarvitseva potilas).

Leikkauspotilaat, joille siirretään luovutettua autologista verta

Kaikkia erityisiä varoituksia ja erityisiä varotoimenpiteitä, jotka liittyvät luovutetun autologisen veren siirtoon, erityisesti rutiininomainen volyymikorjaus, tulee noudattaa.

Potilaat, joille on suunniteltu suuri elektiivinen ortopedinen leikkaus

Leikkauspotilaiden sairaalahoidon yhteydessä on aina noudatettava asianmukaisia ohjeita verensiirroista.

Suureen elektiivisen ortopediseen leikkaukseen tuleville potilaille tulisi antaa riittävä antitromboottinen profylaksi, koska tromboottiset ja vaskulaariset tapahtumat ovat mahdollisia leikkauspotilailla erityisesti silloin, kun potilaalla on ennestään kardiovaskulaarinen sairaus. Lisäksi on noudatettava erityistä varovaisuutta, kun potilaalla on taipumus syvien laskimotukosten muodostumiseen. Ei voida myöskään poissulkea mahdollisuutta, että epoetiini alfa -hoitoon liittyisi lisääntynyt riski postoperatiivisten tromboottisten tai vaskulaaristen tapahtumien esiintymiseen, kun potilaan hemoglobiinin taso on hoidon alussa > 13 g/dl (> 130 g/l, > 8,1 mmol/l). Siksi epoetiini alfa ei tule käyttää potilaille, joiden hemoglobiinin lähtötaso on > 13 g/dl (> 130 g/l, > 8,1 mmol/l).

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per esitäytetty ruisku, eli se on olennaisesti natriumiton.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ei ole näyttöä, joka osoittaisi, että epoetiini alfa -hoito muuttaisi muiden lääkevalmisteiden aineenvaihduntaa. Erytropoiesia vähentävät lääkevalmisteet saattavat vähentää vastetta epoetiini alfalle.

Koska siklosporiini sitoutuu punasoluihin, lääkevalmisteiden yhteisvaikutuksen mahdollisuus on olemassa. Jos epoetiini alfa annetaan samanaikaisesti siklosporiinin kanssa, veren siklosporiinitasoa on seurattava ja siklosporiiniannosta on sovittava hematokriittiarvon noustessa.

Tuumorinäytteiden hematologisen *in vitro* differentiaation tai proliferaation yhteydessä ei ole esiintynyt näyttöä yhteisvaikutuksesta epoetiini alfan ja G-CSF:n (granulocyte colony-stimulating factor) tai GM-CSF:n (granulocyte macrophage colony-stimulating factor) välillä.

Metastasoitunutta rintasyöpää sairastavilla aikuisilla naisilla ei havaittu vaikutusta trastutsumabin farmakokinetiikkaan, kun heille annettiin ihon alle samanaikaisesti 40 000 IU/ml epoetiini alfaa ja 6 mg/kg trastutsumabia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja epoetiini alfan käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Sen seurauksena epoetiini alfa -valmistetta tulisi käyttää raskausaikana vain, jos mahdollinen hyöty on suurempi kuin sikiölle

mahdollisesti aiheutuva riski. Epoetiini alfan käyttöä ei suositella raskaana oleville leikkauspotilaille, joille siirretään luovutettua autologista verta.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö eksogeeninen epoetiini alfa ihmisen rintamaitoon. Epoetiini alfan käytössä imettäville naisille on noudatettava varovaisuutta. On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko epoteiini alfa -hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja epoetiini alfa -hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Epoetiini alfan käyttöä ei suositella imettäville leikkauspotilaille, joille siirretään autologista verta.

Hedelmällisyys

Tutkimuksia, joissa selvittäisiin epoetiini alfan mahdollista vaikutusta miesten tai naisten hedelmällisyyteen, ei ole.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Epoetin alfa HEXAL -valmisteella ei ole haitallista vaikutusta tai on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisin lääkkeen haittavaikutus epoetiini alfa -hoidon aikana on annostuksesta riippuva verenpaineen nousu tai jo olemassa olevan verenpainetaudin paheneminen. Verenpainetta on tarkkailtava erityisesti hoidon alussa (ks. kohta 4.4).

Yleisimmin esiintyviä epoetiini alfan kliinisissä tutkimuksissa havaittuja lääkkeen haittavaikutuksia ovat ripuli, pahoinvointi, oksentelu, kuume ja päänsärky. Flunssaa muistuttavaa sairautta voi esiintyä erityisesti hoidon alussa.

Hengitysteiden kongestiota, mukaan lukien ylähengitysteiden kongestio, nenän kongestio ja nenänielun tulehdus, on raportoitu tutkimuksissa, joissa tutkittiin pidemmän annosvälin käyttöä munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla aikuispotilailla, jotka eivät vielä saa dialyysihoidoa.

ESA-aineita saavilla potilailla on havaittu tromboottisten verisuonitapahtumien (thrombotic vascular events, TVEs) esiintyvyyden lisääntyneen (ks. kohta 4.4).

Taulukkomuotoinen luettelo haittavaikutuksista

Kaikkiaan 3 417 koehenkilöä osallistui 25 satunnaistettuun, kaksoissokkoutettuun, lume- tai tavanomaisella hoidolla kontrolloituun tutkimukseen. Epoetiini alfan yleinen turvallisuusprofiili arvioitiin 2 094 aneemisella koehenkilöllä. Tutkimukset ja niihin osallistuneet koehenkilöt olivat seuraavat: 228 epoetiini alfa -hoitoa saanutta, munuaisten vajaatoimintaa sairastavaa potilasta 4:ssä kroonisen munuaisten vajaatoiminnan tutkimuksessa (2 dialyysia edeltäneen ajan tutkimuksessa [N = 131 altistunutta munuaisten vajaatoimintaa sairastavaa potilasta] ja 2 dialyysitutkimuksessa [N = 97 altistunutta munuaisten vajaatoimintaa sairastavaa potilasta]); 1 404 altistunutta syöpäpotilasta 16 tutkimuksessa, joissa tutkittiin solunsalpaajahoidon aiheuttamaa anemiaa; 147 altistunutta koehenkilöä kahdessa tutkimuksessa, joissa tutkittiin autologisia verenluovutuksia, 213 altistunutta koehenkilöä yhdessä leikkausjakson aikana tehdyssä tutkimuksessa ja 102 altistunutta koehenkilöä kahdessa MDS-tutkimuksessa. Näissä tutkimuksissa epoeteeni alfa -hoitoa saaneista koehenkilöistä ≥ 1 % raportoi haittavaikutuksia, jotka esitetään alla olevassa taulukossa.

Esiintymistiheyksien arviointi: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); hyvin harvinainen ($< 1/10000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

MedDRA-elinjärjestelmäluokitus (SOC)	Haittavaikutus (suositeltu termi)	Esiintymistiheys
Veri ja imukudos	Punasoluaplasia ³ , Trombosytomia	Harvinainen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyperkalemia ¹	Melko harvinainen
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys ³	Melko harvinainen
	Anafylaktinen reaktio ³	Harvinainen
Hermosto	Päänsärky	Yleinen
	Kouristukset	Melko harvinainen
Verisuonisto	Hypertensio, laskimo- ja valtimotromboosit ²	Yleinen
	Verenpaine kriisi ³	Tuntematon
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yskä	Yleinen
	Hengitysteiden tukkeutuminen	Melko harvinainen
Ruoansulatuselimistö	Ripuli, pahoinvointi, oksentelu	Hyvin yleinen
Iho ja ihonalainen kudos	Ihottuma	Yleinen
	Urtikaria ³	Melko harvinainen
	Angioneuroottinen edeema ³	Tuntematon
Luusto, lihakset ja sidekudos	Nivelkipu, luukipu, lihaskipu, raajakipu	Yleinen
Synnyttäiset ja perinnölliset/geneettiset häiriöt	Akuutti porfyria ³	Harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuume	Hyvin yleinen
	Vilunväristykset, influenssan kaltainen sairaus, reaktio injektio- ja antopaikassa, perifeerinen turvotus	Yleinen
	Lääkevalmisteen tehottomuus ³	Tuntematon
Tutkimukset	Positiivinen tulos antierytropoietiinin vasta-ainetestissä	Harvinainen

¹ Yleistä dialyysissä

² Sisältää seuraavat: valtimo- ja laskimo-, kuolemaan johtaneet ja ei-fataalit tapahtumat, kuten syvä laskimotukos, keuhkoembolia, verkkokalvon tromboosi, valtimotromboosi (mukaan lukien sydäninfarkti), aivoverenkiertotapahtumat (mukaan lukien aivohalvaus ja aivoverenvuoto), ohimenevät aivoverenkiertohäiriöt ja sunttitromboosit (mukaan lukien dialyysilaitteet) ja AV-sunttianeurysmissä olevat tromboosit

³ Käsitellään alla olevassa alakohdassa ja/tai kohdassa 4.4

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Yliherkkyysreaktioita, mukaan lukien ihottumaa (myös nokkosihottumaa), anafylaktisia reaktioita ja angioneuroottista turvotusta on ilmoitettu (ks. kohta 4.4).

Hypertensiiivisiä kriisejä, joihin liittyy enkefalopatiaa muistuttavia oireita ja yleistyneitä kouristuskohdauksia, jotka vaativat välitöntä lääkärinhoitoa ja tehohoitoa, on myöskin ilmennyt epoetiini alfa -hoidon aikana potilailla, joilla oli aikaisemmin normaali tai alhainen verenpaine. Erityistä huomiota on kiinnitettävä äkillisiin migreeniä muistuttaviin viiltäviin päänsärkykohtauksiin mahdollisena varoitusmerkkinä (ks. kohta 4.4).

Epoetiinihoidon yhteydessä on ilmoitettu vakavia ihoon kohdistuvia haittavaikutuksia, mukaan lukien Stevens-Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysiä, jotka voivat olla hengenvaarallisia tai kuolemaan johtavia (ks. kohta 4.4).

Vasta-ainevälitteistä puhdasta punasoluaplasiata (PRCA) on raportoitu hyvin harvoin (< 1/10 000 tapausta potilasvuotta kohti) kuukausien tai vuosien epoetiini alfa -hoidon jälkeen (ks. kohta 4.4). Ihonalaisen (s.c.) annostelun yhteydessä on raportoitu enemmän tapauksia kuin laskimonsisäisen (i.v.) annostelun yhteydessä.

Aikuispotilaat, joilla on matalan tai kohtalaisen 1-riskin MDS

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa lumelääkekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa 4 (4,7 %) tutkittavaa sai tromboottisia verisuonitapahtumia (äkkikuolema, iskeeminen aivohalvaus, embolia ja flebiitti). Kaikki tromboottiset verisuonitapahtumat ilmenivät epoetiini alfa -ryhmässä ja tutkimuksen ensimmäisten 24 viikon aikana. Kolme tapausta vahvistettiin ja neljännessä (äkkikuolema) tromboembolista tapahtumaa ei vahvistettu. Kahdella tutkittavalla oli merkittäviä riskitekijöitä (eteisvärinää, sydämen vajaatoimintaa ja tromboflebiittia).

Kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavat, hemodialyysia saavat lapsipotilaat

Kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavien, hemodialyysia saavien lapsipotilaiden altistuminen kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeisissä raporteissa on vähäistä. Tästä väestöryhmästä ei ole raportoitu mitään erityisesti lapsia koskevia haittavaikutuksia, joita ei olisi mainittu aiemmin edellä olevassa taulukossa, tai jotka eivät olisi yhdenmukaisia potilaan taustasairaudesta kanssa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Epoetiini alfan terapeuttinen alue on erittäin laaja. Epoetiini alfan yliannostus saattaa tuottaa vaikutuksia, jotka ovat hormonin korostuneita farmakologisia vaikutuksia. Flebotomia voidaan tehdä, jos potilaan hemoglobiinitasot ovat erityisen korkeat. Potilaalle tulee antaa tarvittaessa myös muuta supportiivista hoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: anemialääkkeet, erytropoietiini, ATC-koodi: B03XA01

Epoetin alfa HEXAL on ns. biosimilaari lääkevalmiste. Yksityiskohtaisempaa tietoa on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivulta: <http://www.ema.europa.eu/>.

Vaikutusmekanismi

Erytropoietiini (EPO) on glykoproteiinihormoni, jota muodostuu pääasiassa munuaisissa vasteena hypoksiaan. EPO on keskeinen säätelijä punasolujen tuotannossa. EPO osallistuu erytroidisen kehityksen kaikkiin vaiheisiin ja vaikuttaa eniten erytroidisiin kantasoluihin. Sitouduttuaan solun pintareseptoriin EPO aktivoi signaalitransduktioreittejä, jotka häiritsevät apoptoosia ja stimuloivat erytroidisten solujen proliferaatiota.

Kiinanhamsterin munasarjasoluissa yhdistelmä-DNA-tekniikalla tuotetussa ihmisen EPO:ssa (epoetiini alfassa) on 165 aminohapon sekvenssi, joka on identtinen ihmisen virtsan EPO:n aminohappoketjun kanssa; toiminnallisten määritysten perusteella näitä kahta ei pystytä erottamaan toisistaan. Erytropoietiinin näennäinen molekyylipaino on 32000-40000 daltonia.

Erytropoietiini on kasvutekijä, joka stimuloi ensisijaisesti punasolutuotantoa. Erytropoieetini reseptoreja voidaan todeta myös erilaisten kasvainsolujen pinnalla.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Terveet vapaaehtoiset

Kun epoetiini alfaa oli annettu kerta-annoksina (20 000-160 000 IU ihon alle), tutkituille farmakodynaamisille merkkiaineille, joita olivat mm. retikulosyytit, punasolut ja hemoglobiini, havaittiin annosriippuvainen vaste. Selkeä pitoisuus-aika-profiili, johon sisältyi huippupitoisuus ja palautuminen lähtötasolle, havaittiin retikulosyyttien prosenttiosuuksien muutoksissa. Punasolujen ja hemoglobiinin profiili ei ollut yhtä selkeä. Yleisesti ottaen kaikki farmakologiset merkkiaineet lisääntyivät lineaarisesti annoksen kanssa saavuttaen maksimivasteen suurimmilla annoksilla.

Farmakodynaamisissa lisätutkimuksissa tarkastelun kohteena oli 40 000 IU kerran viikossa vs. 150 IU/kg kolmesti viikossa. Pitoisuus-aika-profiileissa olevista eroista huolimatta farmakodynaaminen vaste (mitattuna retikulosyyttien, hemoglobiinin ja punasolujen kokonaismäärän prosenttiosuuden muutosten perusteella) oli samanlainen molemmissa tutkimusohjelmissa. Lisätutkimuksissa verrattiin ihon alle kerran viikossa annettua 40 000 IU:n epoetiini alfa -annosta joka toinen viikko annettuihin annoksiin, jotka vaihtelivat välillä 80 000-120 000 IU. Kaiken kaikkiaan näillä terveillä koehenkilöillä tehtyjen farmakodynaamisten tutkimusten tulosten perusteella se hoito-ohjelma, jossa annettiin kerran viikossa 40 000 IU, näyttää tuottavan punasoluja tehokkaammin kuin ohjelmat, jossa hoitoa annetaan joka toinen viikko, huolimatta näiden kahden hoito-ohjelman retikulosyyttien tuotannossa havaitusta samankaltaisuudesta.

Krooninen munuaisten vajaatoiminta

Epoetiini alfan on osoitettu stimuloivan erytropoiesia aneemisilla, munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, myös dialyysi- ja predialyysipotilailla. Ensimmäinen viite vasteesta epoetiini alfalle on retikulosyyttimäärän lisääntyminen 10 vuorokauden sisällä, mitä seuraa punasolu-, hemoglobiini ja hematokriittimäärien lisääntyminen yleensä 2-6 viikon sisällä. Hemoglobiinivaste vaihtelee potilaasta toiseen; siihen saattavat vaikuttaa rautavarastot ja muut samanaikaiset sairaudet.

Solunsalpaajahoiton aiheuttama anemia

Kolmesti viikossa tai kerran viikossa annetun epoetiini alfan on osoitettu lisäävän hemoglobiinia ja vähentävän verensiirron tarvetta ensimmäisen hoitokuukauden jälkeen aneemisilla, solunsalpaajahoidon saavilla syöpäpotilailla.

Tutkimuksessa, jossa vertailtiin kahta hoito-ohjelmaa (150 IU/kg kolmesti viikossa ja 40 000 IU kerran viikossa) terveillä koehenkilöillä ja aneemisilla syöpäpotilailla, retikulosyyttien, hemoglobiinin sekä punasolujen kokonaismäärän prosenttiosuuksissa tapahtuneiden muutosten aikaprofiilit olivat molemmissa annostusohjelmissa samanlaisia sekä terveillä henkilöillä että aneemisilla syöpäpotilailla. Vastaavien farmakodynaamisten parametrien AUC-arvot olivat samanlaiset molemmissa annostusohjelmissa (150 IU/kg kolmesti viikossa ja 40 000 IU kerran viikossa) terveillä koehenkilöillä ja myös aneemisilla syöpäpotilailla.

Aikuiset leikkauspotilaat, joille siirretään luovutettua autologista verta

Epoetiini alfan on osoitettu stimuloivan punasolujen tuotantoa, jolloin autologisen veren keräystä voidaan lisätä, ja rajoittavan hemoglobiinin vähenemistä suureen elektiiiviseen leikkaukseen menossa olevilla aikuispotilailla, joiden ei odoteta luovuttavan ennalta kaikkea sitä verta, jota he tulevat tarvitsemaan leikkauksen yhteydessä. Suurimmat vaikutukset havaitaan potilailla, joiden hemoglobiiniarvo on matala (≤ 13 g/dl, [≤ 130 g/l]).

Hoito aikuispotilailla, joille on suunniteltu suuri elektiiivinen ortopedinen leikkaus

Potilailla, joille on suunniteltu suuri elektiiivinen ortopedinen leikkaus ja joilla hemoglobiinipitoisuus ennen hoitoa on > 10 - ≤ 13 g/dl (> 100 - ≤ 130 g/l), epoetiini alfan on osoitettu pienentävän allogenisten verensiirtojen saamisen riskiä ja jouduttavan erytroidista palautumista (suurentuneet hemoglobiinipitoisuudet, hematokriittipitoisuudet ja retikulosyyttimäärät).

Kliininen teho ja turvallisuus

Krooninen munuaisten vajaatoiminta

Epoetiini alfaa on tutkittu kliinisissä tutkimuksissa aneemisilla, munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla aikuispotilailla, mukaan lukien hemodialyysi- ja predialyysipotilaat, anemian hoitamiseksi ja hematokriittipitoisuuden säilyttämiseksi tavoitevälillä 30-36 %.

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa aloitusannokset olivat 50-150 IU/kg kolmesti viikossa, noin 95 prosentilla kaikista potilaista hematokriittipitoisuus lisääntyi kliinisesti merkittävästi. Noin kahden kuukauden hoidon jälkeen käytännössä kaikki potilaat olivat verensiirroista riippumattomia. Kun tavoitehematokriittiarvo oli saavutettu, jokaiselle potilaalle määritettiin ylläpitoannos yksilöllisesti.

Dialyysihoitoa saaneilla aikuispotilailla tehdyissä kolmessa laajimmassa tutkimuksessa keskimääräinen ylläpitoannos, jota käytettäessä hematokriitti säilyi välillä 30-36 %, oli noin 75 IU/kg annettuna kolmesti viikossa.

Kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa monen keskuksen elämänlaatututkimuksessa, johon osallistui munuaisten vajaatoimintaa sairastavia, hemodialyysihoitoa saavia potilaita, havaittiin kliinisesti merkittävää ja tilastollisesti merkitsevää paranemista epoetiini alfa -hoitoa saaneilla potilailla verrattuna lumelääkeryhmään mitattaessa väsymystä, fyysisiä oireita, sosiaalisia suhteita ja masennusta (Kidney Disease Questionnaire) kuuden kuukauden kuluttua hoidosta. Epoetiini alfa -hoitoa saaneen ryhmän potilaita otettiin myös mukaan avoimeen jatkotutkimukseen, jossa osoitettiin heidän elämänlaadussaan paranemista, joka säilyi seuraavien 12 kuukauden ajan.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat aikuispotilaat, jotka eivät vielä saa dialyysihoitoa

Epoetiini alfa -hoitoa saavilla, munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, jotka eivät vielä saaneet dialyysihoitoa, tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa hoito kesti keskimäärin lähes viisi kuukautta. Nämä potilaat reagoivat epoetiini alfa -hoitoon havaintojen mukaan samalla tavalla kuin dialyysipotilaat. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, jotka eivät vielä saaneet dialyysihoitoa, ilmeni hematokriitin annosriippuvaista ja pysyvää lisääntymistä, kun epoetiini alfaa annettiin joko laskimoon tai ihon alle. Samanlaisia hematokriitin nousun määriä havaittiin annettaessa epoetiini alfaa kumpaa tahansa reittiä. Lisäksi on osoitettu, että kerran viikossa annetut 75-150 IU/kg:n epoetiini alfa -annokset säilyttävät hematokriittipitoisuuden välillä 36-38 % ainakin kuusi kuukautta.

Kahdessa tutkimuksessa, jossa tutkittiin pidennetyin välein annosteltua epoetiini alfaa (anto kolmesti viikossa, kerran viikossa, joka toinen viikko ja kerran neljässä viikossa), joillakin pitemmän annosvälin potilailla riittävät hemoglobiinipitoisuudet eivät säilyneet ja he saavuttivat tutkimussuunnitelmassa hemoglobiinille määritellyn tutkimuksen lopettamisen kriteerit (0 % valmistetta kerran viikossa saaneiden ryhmästä, 3,7 % valmistetta joka toinen viikko saaneiden ryhmästä ja 3,3 % valmistetta kerran neljässä viikossa saaneiden ryhmästä).

Eräässä satunnaistetussa prospektiivisessä tutkimuksessa arvioitiin 1 432 aneemista, kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavaa potilasta, jotka eivät saaneet dialyysihoitoa. Potilaille määrättiin epoetiini alfa -hoitoa, jonka tavoitteena oli ylläpitää hemoglobiini tasolla 13,5 g/dl (135 g/l) (korkeampi kuin suositeltu hemoglobiinipitoisuus) tai 11,3 g/dl (113 g/l). Suuri sydän- tai verisuonitapahtuma (kuolema, sydäninfarkti, aivohalvaus tai sairaalahoitoon joutuminen kongesttiivisen sydämen vajaatoiminnan vuoksi) ilmeni 125:lla (18 %:lla) niistä 715 potilaasta, jotka olivat korkeamman hemoglobiinin ryhmässä, kun matalamman hemoglobiinin ryhmässä vastaava tapahtuma ilmeni 97:lla (14 %:lla) potilaalla 717 potilaasta (riskisuhde [HR] 1,3; 95 % CI: 1,0; 1,7, p = 0,03).

Kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (potilaat, jotka ovat dialyysihoidossa, jotka eivät ole dialyysihoidossa, diabeetikot ja ei-diabeetikot) on tehty ESA-aineiden kliinisten tutkimusten yhdistettyjä post-hoc-analyysyjä. Niissä havaittiin, että kaikista syistä johtuvan kuolleisuuden, kardiovaskulaaristen tapahtumien ja aivoverisuonitapahtumien, joihin liittyivät suuremmat kumulatiiviset ESA-aineiden annokset, riskiestimaatit osoittivat lisääntyvää suuntausta riippumatta siitä, sairastiko potilas diabetesta tai saiko hän dialyysihoitoa (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Solunsalpaajahoidon aiheuttamaa anemiaa sairastavien potilaiden hoito

Epoetiini alfaa on tutkittu kliinisissä tutkimuksissa aikuisilla aneemisilla syöpäpotilailla, joilla on lymfaattisia ja kiinteitä kasvaimia, ja potilailla, jotka saavat erilaisia solunsalpaajahoidoja, mukaan lukien platinapohjaiset ja muut kuin platinapohjaiset hoidot. Näissä tutkimuksissa kolmesti viikossa ja kerran viikossa annetun epoetiini alfan on osoitettu lisäävän hemoglobiinia ja vähentävän verensiirron tarvetta ensimmäisen hoitokuukauden jälkeen aneemisilla syöpäpotilailla. Joissakin tutkimuksissa kaksoissokkoutettua vaihetta seurasi avoin vaihe, jonka aikana kaikki potilaat saivat epoetiini alfaa ja vaikutuksen pysyvyyttä havainnoitiin.

Saatavissa oleva näyttö viittaa siihen, että potilaat, joilla on hematologisia maligniteetteja ja kiinteitä kasvaimia, vastaavat samalla tavalla epoetiini alfa -hoitoon, ja että potilaat, joilla on tai ei ole kasvaininfiltraatteja luuytimessä, vastaavat samalla tavalla epoetiini alfa -hoitoon. Osoituksena solunsalpaajahoidon vertailukelpoisesta voimakkuudesta epoetiini alfa -ja lumelääkeryhmissä solunsalpaajahoidon tutkimuksissa oli samanlainen alue neutrofiilien aikakäyrän alapuolella epoetiini alfa -hoitoa saaneilla ja lumelääkehoitoa saaneilla potilailla, samoin kuin niiden potilaiden, joiden neutrofiilien absoluuttinen määrä oli alle 1 000-500 solua/ μ l, samanlainen osuus epoetiini alfa -hoitoa saaneiden ryhmässä ja lumelääkettä saaneiden ryhmässä.

Prospektiivisessa satunnaistetussa lumelääkekontrolloidussa kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa, johon osallistui 375 anemiapotilasta, joilla oli erilaisia ei-myeloidisia kasvaimia ja jotka saivat muuta kuin platinapohjaista solunsalpaajahoidoa, nähtiin merkittävä lasku anemiaan liittyvien jälkitilojen (esim. väsymys, alhainen energia- ja aktiivisuustaso) esiintyvyydessä seuraavilla mittareilla ja asteikoilla mitattuna: Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia (FACT-An) -yleisasteikko, FACT-An-väsymysasteikko ja Cancer Linear Analogue Scale (CLAS) -asteikko. Kahdessa muussa pienemmässä satunnaistetussa lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa ei voitu osoittaa merkittävää paranemista elämänlaatuparametreissa EORTC-QLQ-C30 -asteikolla eikä CLAS-asteikolla. Elinaikaa ja kasvaimen etenemistä on tutkittu viidessä laajassa vertailututkimuksessa, joihin osallistui yhteensä 2833 potilasta. Tutkimuksista neljä oli kaksoissokkoutettua lumelääkekontrolloitua tutkimusta ja yksi oli avoin tutkimus. Tutkimuksiin joko otettiin potilaita, joita hoidettiin solunsalpaajilla (kaksi tutkimusta), tai niissä tutkittiin potilasryhmiä, joissa ESA-aineet eivät ole indikoituja: anemiaa sairastavat syöpäpotilaat, jotka eivät saa solunsalpaajahoidoa, ja pään ja kaulan alueen syöpää sairastavat potilaat, jotka saavat sädehoitoa. Kahdessa tutkimuksessa hemoglobiinipitoisuuden toivottu taso oli > 13 g/dl (130 g/l, 8,1 mmol/l). Kolmessa muussa tutkimuksessa se oli 12-14 g/dl (120-140 g/l, 7,5-8,7 mmol/l). Avoimessa tutkimuksessa ei todettu eroa kokonaiselinajassa ihmisen yhdistelmä-DNA tekniikalla-valmistetulla erytropoietiinilla hoidettujen potilaiden ja vertailuryhmän potilaiden välillä. Neljässä lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa kokonaiselinajan riskisuhteet sijoittuivat välille 1,25-2,47 vertailuryhmän potilaiden eduksi. Näissä tutkimuksissa on todettu yhdenmukainen selittämätön tilastollisesti merkitsevä kuolleisuuden lisääntyminen erilaisiin yleisiin syöpätauteihin liittyvää anemiaa sairastavilla ja ihmisen yhdistelmä-DNA tekniikalla valmistettua erytropoietiinia saaneilla potilailla vertailuryhmän potilaisiin verrattuna. Tutkimusten kokonaiselinaikaa koskevaa tulosta ei voitu tyydyttävästi selittää eroavaisuuksilla tromboosin ja siihen liittyvien komplikaatioiden esiintyvyydessä ihmisen yhdistelmä-DNA tekniikalla valmistettua erytropoietiinia saaneilla potilailla ja vertailuryhmän potilailla.

Lisäksi on tehty potilastason data-analyysi 53 kontrolloituun kliiniseen tutkimukseen, joissa tutkittiin useita epoetiineja, osallistuneista yli 13 900 syöpäpotilaasta (kemoterapia, sädehoito, kemosädehoito tai ei hoitoa). Kokonaiselinakatioiden meta-analyysillä riskisuhteen piste- arvioksi saatiin 1,06 verrokkien eduksi (95 % CI: 1,00, 1,12; 53 tutkimusta ja 13 933 potilasta) ja kemoterapiaa saavien syöpäpotilaiden osalta kokonaiselinajan riskisuhde oli 1,04 (95 % CI: 0,97, 1,11; 38 tutkimusta ja 10 441 potilasta). Meta-analyysit osoittavat poikkeuksetta myös tromboembolisten tapahtumien merkittävästi suurentunutta suhteellista riskiä yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettua erytropoietiinia saavilla syöpäpotilailla (ks. kohta 4.4).

Satunnaistettuun, avoimeen monikeskustutkimukseen osallistui 2 098 metastasoitunutta rintasyöpää sairastavaa aneemista naista, jotka saivat ensilinjan tai toisen linjan solunsalpaajahoidon. Kyseessä oli non-inferiority-tutkimus, jossa oli tarkoitus sulkea pois kasvaimen etenemisen tai kuoleman riskin lisääntyminen 15 %:lla annettaessa epoetiini alfaa ja tavanomaista hoitoa verrattuna pelkkään tavanomaiseen hoitoon. Kliinisen arviointiaikapisteen kohdalla tutkijoiden arvioima etenemisvapaan elinajan (PFS) mediaani oli 7,4 kuukautta kummassakin tutkimushaarassa (HR 1,09; 95 % CI: 0,99; 1,20), mikä osoitti, ettei tutkimuksen tavoitetta saavutettu. Epoetiini alfaa ja tavanomaista hoitoa saaneiden tutkimushaarassa tehtiin punasolujen siirtoja merkittävästi pienemmälle määrälle potilaita (5,8 % vs. 11,4 %). Epoetiini alfaa ja tavanomaista hoitoa saaneiden tutkimushaarassa tromboottisia vaskulaarisia tapahtumia esiintyi kuitenkin merkittävästi suuremmalla määrällä potilaita (2,8 % vs. 1,4 %). Lopullisessa analyysissä raportoitiin 1 653 kuolemaa. Eloojäämisajan mediaani epoetiini alfaa ja tavanomaista hoitoa saaneiden ryhmässä oli 17,8 kuukautta verrattuna 18,0 kuukauteen pelkkää tavanomaista hoitoa saaneiden ryhmässä (HR 1,07; 95 % CI: 0,97; 1,18). Tutkijan määrittämään etenevään tautiin (PD) perustuva taudin etenemiseen kuluvan ajan (TTP) mediaani epoetiini alfaa ja tavanomaista hoitoa saaneiden ryhmässä oli 7,5 kuukautta ja tavanomaista hoitoa saaneiden ryhmässä 7,5 kuukautta (HR 1,099, 95 % CI: 0,998, 1,210). Riippumattoman arviointikomitean (IRC) määrittämään etenevään tautiin perustuva taudin etenemiseen kuluvan ajan mediaani epoetiini alfaa ja tavanomaista hoitoa saaneiden ryhmässä oli 8,0 kuukautta ja tavanomaista hoitoa saaneiden ryhmässä 8,3 kuukautta (HR 1,033, 95 % CI: 0,924, 1,156).

Luovutetun autologisen veren siirto-ohjelma

Epoetiini alfan vaikutusta autologisen verenuovutuksen helpottamiseen potilailla, joilla hematokriittiarvot ovat matalia (≤ 39 % eikä taustalla ole raudanpuutteen aiheuttamaa anemiaa) ja jotka odottavat pääsyä suunniteltuun suureen ortopediseen leikkaukseen, arvioitiin kaksoissokkoutetussa lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistui 204 potilasta, ja yksöissokkoutetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistui 55 potilasta.

Kaksoissokkoutetutkimuksessa potilaat saivat epoetiini alfa 600 IU/kg -hoitoa tai lumelääkettä laskimoon kerran vuorokaudessa 3-4 päivän välein kolmen viikon ajan (kaikkiaan 6 annosta). Keskimäärin epoetiini alfalla hoidetuilta potilailta pystyttiin keräämään ennalta talteen merkittävästi useampia yksikköjä verta (4,5 yksikköä) kuin lumelääkkeellä hoidetuilta potilailta (3,0 yksikköä).

Yksöissokkoutetutkimuksessa potilaat saivat epoetiini alfa 300 IU/kg- tai 600 IU/kg -hoitoa tai lumelääkettä laskimoon kerran vuorokaudessa 3-4 päivän välein kolmen viikon ajan (kaikkiaan 6 annosta). Epoetiini alfa -hoitoa saaneilta potilailta pystyttiin myös keräämään ennalta talteen merkittävästi useampia yksikköjä verta (epoetiini alfa 300 IU/kg = 4,4 yksikköä; epoetiini alfa 600 IU/kg = 4,7 yksikköä) kuin lumelääkkeellä hoidetuilta potilailta (2,9 yksikköä).

Epoetiini alfa -hoito vähensi allogeeniselle verelle altistumisen riskiä 50 % verrattuna potilaisiin, jotka eivät saaneet epoetiini alfaa.

Suuri elektiivinen ortopedinen leikkaus

Epoetiini alfan (300 IU/kg tai 100 IU/kg) vaikutusta allogeenisiin verensiirtoihin altistumiselle on arvioitu lumelääkekontrolloidussa kaksoissokkoutetussa kliinisessä tutkimuksessa aikuisilla potilailla, joilla ei ollut raudanpuutetta ja jotka olivat menossa suureen suunniteltuun elektiiviseen ortopediseen lonkka- tai polvileikkaukseen. Epoetiini alfaa annettiin ihon alle 10 vuorokauden ajan ennen leikkausta, leikkauspäivänä ja neljän päivän ajan leikkauksen jälkeen. Potilaat stratifioitiin lähtötilanteen hemoglobiiniarvon mukaan (≤ 10 g/dl, $> 10 - \leq 13$ g/dl ja > 13 g/dl [≤ 100 g/l, $> 100 - \leq 130$ g/l ja > 130 g/l]).

Epoetiini alfa 300 IU/kg vähensi merkittävästi allogeenisen verensiirron riskiä potilailla, joiden hemoglobiini oli ennen hoitoa ollut $> 10 - \leq 13$ g/dl ($> 100 - \leq 130$ g/l). Kuusitoista prosenttia epoetiini alfa 300 IU/kg:aa saaneista, 23 % epoetiini alfa 100 IU/kg:aa saaneista ja 45 % lumelääkettä saaneista potilaista tarvitsi verensiirtoa.

Aikuisilla koehenkilöillä, joilla ei ollut raudanpuutosta, joiden hemoglobiiniarvo ennen hoitoa oli ≥ 10 - ≤ 13 g/dl (≥ 100 - ≤ 130 g/l) ja joille oli suunniteltu suuri ortopedinen lonkka- tai polvileikkaus, tehdyssä avoimessa rinnakkaisryhmätutkimuksessa verrattiin epoetiini alfa 300 IU/kg -hoitoa, jota annettiin ihon alle päivittäin 10 vuorokauden ajan ennen leikkausta, leikkauspäivänä ja neljänä päivänä leikkauksen jälkeen, epoetiini alfa 600 IU/kg -hoitoon, jota annettiin ihon alle kerran viikossa 3 viikon ajan ennen leikkausta ja leikkauspäivänä.

Hoitoa edeltävän ajankohdan ja leikkausta edeltävän ajankohdan välisenä aikana hemoglobiini lisääntyi keskimäärin kaksinkertaisesti ryhmässä, joka sai 600 IU/kg (1,44 g/dl [14,4 g/l]) viikottain verrattuna päivittäin 300 IU/kg (0,73 g/dl [7,3 g/l]) saaneiden ryhmässä havaittuun lisääntymiseen. Keskimääräiset hemoglobiinitasot olivat samanlaiset molemmissa hoitoryhmissä koko leikkausta edeltäneen jakson ajan.

Molemmissa hoitoryhmissä havaittu erytropoieettinen vaste johti samanlaisiin verensiirron osuuksiin (16 % ryhmässä, joka sai 600 IU/kg viikottain ja 20 % ryhmässä, joka sai 300 IU/kg päivittäin).

Aikuispotilaiden hoito, kun potilaalla on matalan tai kohtalaisen 1-riskin MDS

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa arvioitiin epoetiini alfan tehoa ja turvallisuutta aikuisilla aneemisilla tutkittavilla, joilla oli matalan tai kohtalaisen 1-riskin MDS.

Tutkittavat jaettiin ryhmiin seerumin erytropoietiinitason (sEPO) ja aiempien verensiirtojen perusteella seulonnan yhteydessä. Tärkeimmät lähtötilanteen ominaisuudet < 200 mU/ml:n ryhmästä on esitetty seuraavassa taulukossa.

Niiden tutkittavien lähtötilanteen ominaisuudet, joilla sEPO oli < 200 mU/ml seulonnassa

	Satunnaistettu	
Yhteensä (N) ^b	Epoetiini alfa 85 ^a	Lumelääke 45
Seulonnassa sEPO < 200 mU/ml (N)	71	39
Hemoglobiini (g/l)		
N	71	39
Keskiarvo	92,1 (8,57)	92,1 (8,51)
Mediaani	94,0	96,0
Vaihteluväli	(71; 109)	(69; 105)
95 %:n CI keskiarvolle	(90,1; 94,1)	(89,3; 94,9)
Aiemmat verensiirrot		
N	71	39
Kyllä	31 (43,7 %)	17 (43,6 %)
≤ 2 punasoluyksikköä	16 (51,6 %)	9 (52,9 %)
> 2 ja ≤ 4 punasoluyksikköä	14 (45,2 %)	8 (47,1 %)
> 4 punasoluyksikköä	1 (3,2 %)	0
Ei	40 (56,3 %)	22 (56,4 %)

^a yhdestä tutkittavasta ei ollut sEPO-tietoja

^b ≥ 200 mU/ml:n ryhmässä oli 13 tutkittavaa epoetiini alfa -ryhmässä ja 6 tutkittavaa lumelääkeryhmässä

Erytroidivaste määritettiin International Working Groupin (IWG) vuoden 2006 kriteerien mukaisesti hemoglobiiniarvon nousuksi $\geq 1,5$ g/dl lähtötilanteesta tai verensiirtona annettujen punasoluyksikköiden absoluuttisen määrän pienenemiseksi vähintään 4 yksiköllä 8 viikon välein verrattuna 8 viikkoon ennen lähtötilannetta sekä vähintään 8 viikkoa kestäväksi vasteeksi.

Erytroidivaste tutkimuksen ensimmäisten 24 viikon aikana osoitettiin 27:llä 85:stä (31,8 %) tutkittavasta epoetiini alfa -ryhmässä verrattuna lumelääkeryhmän kahteen 45:stä (4,4 %) tutkittavasta ($p < 0,001$). Kaikki hoitoon vastanneet tutkittavat olivat ryhmässä, jossa seulontavaiheen sEPO oli < 200 mU/ml. Kyseisessä ryhmässä 20:llä 40:stä (50 %) tutkittavasta, jotka eivät olleet aiemmin

saaneet verensiirtoja, ilmeni erytroidivaste ensimmäisten 24 viikon aikana verrattuna seitsemään 31:stä (22,6 %) tutkittavasta, jotka olivat saaneet verensiirtoja aiemmin (kaksi tutkittavaa, jotka olivat aiemmin saaneet verensiirtoja, saavutti ensisijaisen päätetapahtuman eli annettujen punasoluyksiköiden määrän pienenemisen neljällä yksiköllä 8 viikon välein verrattuna 8 viikkoon ennen lähtötilannetta).

Mediaaniaika lähtötilanteesta ensimmäiseen verensiirtoon oli tilastollisesti merkitsevästi pidempi epoetiini alfa -ryhmässä verrattuna lumelääkkeeseen (49 vs. 37 vuorokautta; $p = 0,046$). Neljän viikon hoidon jälkeen aika ensimmäiseen verensiirtoon piteni entisestään epoetiini alfa -ryhmässä (142 vs. 50 vuorokautta; $p = 0,007$). Niiden tutkittavien prosenttiosuus, jotka saivat verensiirron epoetiini alfa -ryhmässä, pieneni 51,8 %:sta 8 viikon aikana ennen lähtötilannetta 24,7 %:iin viikkojen 16–24 aikana verrattuna lumelääkeryhmään, jossa verensiirtoaste suureni 48,9 %:sta 54,1 %:iin samalla ajanjaksolla.

Pediatriset potilaat

Krooninen munuaisten vajaatoiminta

Epoetiini alfaa arvioitiin avoimessa, ei-satunnaistetussa avoimen 52 viikkoa kestäneessä avoimen annosvälin kliinisessä tutkimuksessa, johon otettiin munuaisten vajaatoimintaa sairastavia ja dialyysihoidoa saavia pediatrisia potilaita. Tutkimukseen osallistuneiden potilaiden keski-ikä oli 11,6 vuotta (vaihteluväli 0,5-20,1 vuotta).

Epoetiini alfaa annettiin 75 IU/kg/viikko laskimoon jaettuna 2 tai 3 annokseen dialyysin jälkeen, titrattuna annoksella 75 IU/kg/viikko 4 viikon välein (siten, että annos oli korkeintaan 300 IU/kg/viikko). Tavoitteena oli nostaa hemoglobiinipitoisuutta 1 g/dl/kk (10 g/l/kk). Toivottu hemoglobiinipitoisuuden vaihteluväli oli 9,6-11,2 g/dl (96-112 g/l). Potilaista 81 % saavutti tämän hemoglobiinipitoisuuden tason. Mediaaniaika tavoitteeseen oli 11 viikkoa ja mediaaniannos tavoitteessa oli 150 IU/kg/viikko. Tavoitteen saavuttaneista potilaista 90 % pääsi tavoitteeseen kolmesti viikossa -annostusohjelmaa käyttäen.

52 viikon jälkeen 57 % potilaista jatkoi tutkimuksessa ja heidän saamansa mediaaniannos oli 200 IU/kg/viikko.

Kliinisiä tietoja tutkimuksista, joissa valmistetta on annettu lapsille ihon alle, on vain vähän. 5 pienessä, avoimessa, kontrolloimattomassa tutkimuksessa (potilaiden lukumäärä vaihteli välillä 9-22 potilasta, kokonaismäärä $N = 72$) epoetiini alfaa on annettu ihon alle lapsille aloitusannoksilla 100-150 IU/kg/viikko ja annosta on voitu nostaa enintään annokseen 300 IU/kg/viikko. Näissä tutkimuksissa useimmat olivat predialyysipotilaita ($N = 44$), 27 potilasta sai peritonealdialyysia ja 2 sai hemodialyysia ja potilaiden ikä vaihteli 4 kuukaudesta 17 vuoteen. Kaiken kaikkiaan näissä tutkimuksissa on tutkimusmenetelmiä koskevia puutteita, mutta hoidon katsottiin olevan yhteydessä korkeampiin hemoglobiinipitoisuuksiin. Odottamattomista haittavaikutuksista ei raportoitu (ks. kohta 4.2).

Solunsalpaajahoidon aiheuttama anemia

Epoetiini alfaa 600 IU/kg (annettuna laskimoon tai ihon alle kerran viikossa) on arvioitu satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa, 16 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa ja satunnaistetussa, kontrolloidussa, avoimessa, 20 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa aneemisilla lapsipotilailla, jotka saivat myelosuppressiivista solunsalpaajahoidoa lasten erilaisiin ei-myelooisiin maligniteetteihin.

16 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa ($n = 222$) epoetiini alfalla hoidetuilla potilailla ei havaittu tilastollisesti merkitsevää vaikutusta potilaiden raportointiin tai vanhempien raportointiin, lasten elämänlaatuasteikon (Paediatric Quality of Life Inventory) tai syöpämoduulin mukaisiin pistemääriin verrattuna lumeeseen (ensisijainen tehokkuuteen liittyvä päätetapahtuma). Punasolusiirtoja tarvinneiden potilaiden osuuksien välillä ei ollut myöskään tilastollista eroa epoetiini alfa -ryhmän ja lumeryhmän välillä.

20 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa (n = 225) ei havaittu merkittävää eroa ensisijaisessa tehon päätetapahtumassa, t.s. niiden potilaiden osuudessa, jotka tarvitsivat punasolusiirron päivän 28 jälkeen (62 % epoetiini alfa saaneista potilaista vs. 69 % tavanomaista hoitoa saaneista potilaista).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Ihonalaisesti annetun injektion jälkeen epoetiini alfa saavuttaa huippupitoisuuden seerumissa 12-18 tunnin kuluttua annoksen antamisesta. Kertymistä ei havaittu sen jälkeen, kun 600 IU/kg:n toistuvia annoksia annettiin ihon alle viikottain.

Ihonalaisesti pistetyn epoetiini alfan absoluuttinen hyötyosuus on noin 20 % terveillä koehenkilöillä.

Jakautuminen

Laskimoon annettujen 50 ja 100 IU/kg:n annosten jälkeen keskimääräinen jakautumistilavuus terveillä koehenkilöillä oli 49,3 ml/kg. Sen jälkeen, kun epoetiini alfaa oli annettu laskimoon munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, jakautumistilavuus oli kerta-annostuksen jälkeen 57-107 ml/kg (12 IU/kg) ja toistuvan annostuksen jälkeen vastaavasti 42-64 ml/kg (48-192 IU/kg). Näin ollen jakautumistilavuus on hieman suurempi kuin plasman tila.

Eliminaatio

Epoetiini alfan puoliintumisaika toistuvassa laskimonsisäisessä annostelussa on noin 4 tuntia terveillä koehenkilöillä.

Ihonalaisessa annostelussa puoliintumisajan arvellaan olevan noin 24 tuntia terveillä koehenkilöillä.

Terveillä koehenkilöillä keskimääräinen puhdistuma/biologinen hyötyosuus (CL/F) annettaessa 150 IU/kg kolme kertaa viikossa oli 31,2 ml/h/kg ja annettaessa 40 000 IU kerran viikossa vastaavasti 12,6 ml/h/kg. Aneemisilla syöpäpotilailla keskimääräinen puhdistuma/biologinen hyötyosuus (CL/F) annettaessa 150 IU/kg kolme kertaa viikossa oli 45,8 ml/h/kg ja annettaessa 40 000 IU kerran viikossa vastaavasti 11,3 ml/h/kg. Useimmilla aneemisilla syöpäpotilailla, jotka saivat jaksottaista solunsalpaajahoitoa, CL/F oli alhaisempi ihon alle kerran viikossa annettujen 40 000 IU -annosten ja kolmesti viikossa annettujen 150 IU/kg-annosten jälkeen verrattuna terveiden koehenkilöiden arvoihin.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Terveillä koehenkilöillä havaittiin epoetiini alfan pitoisuuksien nousua seerumissa suhteessa annokseen sen jälkeen, kun heille oli annettu 150 ja 300 IU/kg kolmesti viikossa. Kun epoetiini alfaa annettiin ihon alle 300- 2 400 IU/kg kerta-annoksina, seurauksena oli lineaarinen suhde keskimääräisen C_{max} arvon ja annoksen sekä keskimääräisen AUC-arvon ja annoksen välillä. Terveillä koehenkilöillä havaittiin käänteinen suhde näennäisen puhdistuman ja annoksen välillä.

Tutkimuksissa, joissa tarkasteltiin annosvälin pidentämistä (40 000 IU kerran viikossa ja 80 000, 100 000 ja 120 000 IU joka toinen (viikko) havaittiin lineaarinen mutta annoksesta riippumaton suhde keskimääräisen C_{max} -arvon ja annoksen välillä sekä keskimääräisen AUC-arvon ja annoksen välillä vakaassa tilassa.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Epoetiini alfalla on annosriippuvainen mutta antoreitistä riippumaton vaikutus hematologisiin parametreihin.

Pediatriiset potilaat

Noin 6,2-8,7 tunnin puoliintumisaikoja on ilmoitettu kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla pediatriisilla potilailla sen jälkeen kun epoetiini alfaa on annettu laskimoon toistuvina annoksina. Epoetiini alfan farmakokineettinen profiili lapsilla ja nuorilla vaikuttaa olevan samankaltainen kuin aikuisilla.

Farmakokineettisiä tietoja vastasyntyneistä on vain vähän.

Seitsemällä ennenaikaisesti syntyneellä vastasyntyneellä, joiden syntymäpaino oli hyvin alhainen, ja 10 terveellä aikuisella tehty tutkimus, jossa tutkittaville annettiin erytropoietiinia laskimoon, viittasi siihen, että jakaantumistilavuus oli noin 1,5-2-kertaa suurempi ennenaikaisesti syntyneillä vastasyntyneillä kuin terveillä aikuisilla ja puhdistuma oli noin kolme kertaa suurempi ennenaikaisesti syntyneillä vastasyntyneillä kuin terveillä aikuisilla.

Munuaisten vajaatoiminta

Kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla laskimoon annetun epoetiini alfan puoliintumisaika on 5 tuntia eli se on hieman pidentynyt verrattuna terveisiin koehenkilöihin.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Koirilla ja rotilla, muttei apinoilla, tehdyissä toistuvan annoksen toksisuustutkimuksissa epoetiini alfa -hoitoon liittyi subkliinistä luuydinfibroosia. Luuydinfibroosi on kroonisen munuaisten vajaatoiminnan tunnettu komplikaatio ihmisellä ja saattaa liittyä sekundaariseen lisäkilpirauhasten liikatoimintaan tai tuntemattomiin tekijöihin. Luuydinfibroosin esiintyvyys ei lisääntynyt tutkimuksessa, jossa hemodialyysipotilaita hoidettiin epoetiini alfalla kolme vuotta verrattuna vakioituun dialyysipotilaiden verrokiryhmään, joita ei hoidettu epoetiini alfalla.

Epoetiini alfa ei aiheuta geenimutaatioita bakteerisoluisissa (Amesin testi), kromosomipoikkeavuuksia nisäkäsoluisissa, mikrotumien ilmaantumista hiirellä eikä geenimutaatioita HGPRT:n lokuksessa.

Pitkäkestoisia karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty. Kirjallisuuden ristiriitaiset raportit, jotka perustuvat ihmisen kasvainnäytteistä saatuihin *in vitro* -löydöksiin, viittaavat siihen, että erytropoietiineilla saattaa olla kasvainten kasvua edistäviä vaikutuksia. Näiden merkitys kliiniseltä kannalta ei ole selvä.

Ihmisen luuydinsoluviljelmissä epoetiini alfa stimuloi erytropoiesia spesifisesti eikä vaikuta leukopoiesiin. Epoetiini alfalla ei havaittu sytotoksisia vaikutuksia luuydinsoluihin.

Koe-eläintutkimuksissa epoetiini alfan on osoitettu alentavan sikiön ruumiinpainoa, hidastavan luutumista ja lisäävän sikiökuolleisuutta noin 20-kertaisina viikkoannoksina verrattuna ihmiselle suositeltavaan viikkoannokseen. Näiden muutosten katsotaan olevan sekundaarisia äidin painon nousun vähenemiselle ja terapeuttien annosten tasot huomioon ottaen niiden merkitystä ihmisen kannalta ei tiedetä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumdivetyfosfaattidihydraatti
Dinatriumfosfaattidihydraatti
Natriumkloridi
Glysiini
Polysorbaatti 80
Injektionesteisiin käytettävä vesi
Kloorivetyhappo (pH:n säätöön)
Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä ja kuljeta kylmässä (2°C-8°C). Tätä lämpötilaväliä on noudatettava, kunnes lääke annetaan. Avohoitokäytössä valmiste voidaan ottaa jääkaapista enintään kolmen vuorokauden ajaksi, kunhan sitä ei enää laiteta takaisin eikä säilytetä yli 25 °C:een lämpötilassa. Jos lääkettä ei tämän jakson loppuun mennessä ole käytetty, se on hävitettävä.

Ei saa jäätyä. Älä ravista.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Esitäytetyissä ruiskuissa (lasia, tyyppi I), neulansuojuksella varustettuna tai ilman, joissa on männän tulppa (teflonoitua kumia) ja jotka on pakattu läpipainopakkaukseen.

Epoetin alfa HEXAL 1000 IU/0,5 ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 0,5 ml liuosta.

Pakkauskoot: 1 tai 6 ruiskua.

Epoetin alfa HEXAL 2000 IU/1 ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 1 ml liuosta.

Pakkauskoot: 1 tai 6 ruiskua.

Epoetin alfa HEXAL 3000 IU/0,3 ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 0,3 ml liuosta.

Pakkauskoot: 1 tai 6 ruiskua.

Epoetin alfa HEXAL 4000 IU/0,4 ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 0,4 ml liuosta.

Pakkauskoot: 1 tai 6 ruiskua.

Epoetin alfa HEXAL 5000 IU/0,5 ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 0,5 ml liuosta.

Pakkauskoot: 1 tai 6 ruiskua.

Epoetin alfa HEXAL 6000 IU/0,6 ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 0,6 ml liuosta.

Pakkauskoot: 1 tai 6 ruiskua.

Epoetin alfa HEXAL 7000 IU/0,7 ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 0,7 ml liuosta.

Pakkauskoot: 1 tai 6 ruiskua.

Epoetin alfa HEXAL 8000 IU/0,8 ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 0,8 ml liuosta.

Pakkauskoot: 1 tai 6 ruiskua.

Epoetin alfa HEXAL 9000 IU/0,9 ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 0,9 ml liuosta.

Pakkauskoot: 1 tai 6 ruiskua.

Epoetin alfa HEXAL 10 000 IU/1 ml injektioneste, liuos, esitältetyssä ruiskussa

Yksi esitältetty ruisku sisältää 1 ml liuosta.

Pakkauskoot: 1 tai 6 ruiskua.

Epoetin alfa HEXAL 20 000 IU/0,5 ml injektioneste, liuos, esitältetyssä ruiskussa

Yksi esitältetty ruisku sisältää 0,5 ml liuosta.

Pakkauskoot: 1, 4 tai 6 ruiskua.

Epoetin alfa HEXAL 30 000 IU/0,75 ml injektioneste, liuos, esitältetyssä ruiskussa

Yksi esitältetty ruisku sisältää 0,75 ml liuosta.

Pakkauskoot: 1, 4 tai 6 ruiskua.

Epoetin alfa HEXAL 40 000 IU/1 ml injektioneste, liuos, esitältetyssä ruiskussa

Yksi esitältetty ruisku sisältää 1 ml liuosta.

Pakkauskoot: 1, 4 tai 6 ruiskua.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Epoetin alfa HEXAL -valmistetta ei pidä käyttää ja se on hävitettävä

- jos neste on värjäytynyt tai siinä näkyy kelluvia hiukkasia
- jos sinetti on rikki
- jos tiedät tai epäilet sen vahingossa jääntyneen tai
- jos jääkaapissa on ollut toimintahäiriö.

Esitältetyt ruiskut ovat käyttövalmiit (ks. kohta 4.2). Esitältettyä ruiskua ei saa ravistaa. Ruiskuissa on kohomerkityt asteikkorenkaat, jotta osittainen käyttö on tarvittaessa mahdollista. Jokainen asteikkorengas vastaa 0,1 ml tilavuutta. Valmiste on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten. Jokaisesta ruiskusta otetaan ainoastaan yksi Epoetin alfa HEXAL -annos, ja jäljelle jäänyt liuos hävitetään ennen injektiota.

Neulansuojuksella varustetun esitältetyn ruiskun käyttäminen

Neulansuojus suojaa neulan injektion jälkeen ja estää neulanpistot. Tämä ei vaikuta ruiskun normaaliin toimintaan. Paina mäntää hitaasti ja tasaisesti, kunnes koko annos on annettu eikä mäntä enää painu edemmäs. Pidä mäntää painettuna ja poista ruisku potilaasta. Neulansuojus suojaa neulan, kun mäntä päästetään irti.

Neulansuojuksettomien esitältetyn ruiskun käyttäminen

Anna annos vakiintuneiden käytäntöjen mukaan.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Hexal AG
Industriestr. 25
D-83607 Holzkirchen
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Epoetin alfa HEXAL 1000 IU/0,5 ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa

EU/1/07/411/001

EU/1/07/411/002

EU/1/07/411/027

EU/1/07/411/028

Epoetin alfa HEXAL 2000 IU/1 ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa

EU/1/07/411/003

EU/1/07/411/004

EU/1/07/411/029

EU/1/07/411/030

Epoetin alfa HEXAL 3000 IU/0,3 ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa

EU/1/07/411/005

EU/1/07/411/006

EU/1/07/411/031

EU/1/07/411/032

Epoetin alfa HEXAL 4000 IU/0,4 ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa

EU/1/07/411/007

EU/1/07/411/008

EU/1/07/411/033

EU/1/07/411/034

Epoetin alfa HEXAL 5000 IU/0,5 ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa

EU/1/07/411/009

EU/1/07/411/010

EU/1/07/411/035

EU/1/07/411/036

Epoetin alfa HEXAL 6000 IU/0,6 ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa

EU/1/07/411/011

EU/1/07/411/012

EU/1/07/411/037

EU/1/07/411/038

Epoetin alfa HEXAL 7000 IU/0,7 ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa

EU/1/07/411/017

EU/1/07/411/018

EU/1/07/411/039

EU/1/07/411/040

Epoetin alfa HEXAL 8000 IU/0,8 ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa

EU/1/07/411/013

EU/1/07/411/014

EU/1/07/411/041

EU/1/07/411/042

Epoetin alfa HEXAL 9000 IU/0,9 ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa

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 IU/1 ml injektioneste, liuos, esitältetyssä ruiskussa
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 IU/0,5 ml injektioneste, liuos, esitältetyssä ruiskussa
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 IU/0,75 ml injektioneste, liuos, esitältetyssä ruiskussa
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 IU/1 ml injektioneste, liuos, esitältetyssä ruiskussa
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. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28. elokuuta 2007
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 18. kesäkuuta 2012

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

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

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6336 Langkampfen
Itävalta

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Epoetin alfa HEXAL 1000 IU/0,5 ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa

Epoetiini alfa

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 0,5 ml:n esitäytetty ruisku sisältää 1000 kansainvälistä yksikköä (IU), mikä vastaa 8,4 mikrogrammaa epoetiini alfaa.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: natriumdivetyfosfaattidihydraatti, dinatriumfosfaattidihydraatti, natriumkloridi, glysiini, polysorbaatti 80, kloorivetyhappo (pH:n säätöön), natriumhydroksidi (pH:n säätöön) ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lisätiedot pakkausselosteessa.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖNMÄÄRÄ

Injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa.

1 esitäytetty ruisku, joka sisältää 0,5 ml

6 esitäytettyä ruiskua, jotka sisältävät 0,5 ml

1 esitäytetty ruisku, joka sisältää 0,5 ml neulansuojuksella varustettuna

6 esitäytettyä ruiskua, jotka sisältävät 0,5 ml neulansuojuksella varustettuna

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Käyttö ihon alle ja laskimoon.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Ei saa ravistaa.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä ja kuljeta kylmässä (2°C-8°C).
Ei saa jäättyä.

Pidä esitötetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Epoetin alfa HEXAL 1000 IU/0,5 ml

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINTÄ/RUISKU**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Epoetin alfa HEXAL 1000 IU/0,5 ml injektioneste

Epoetiini alfa
i.v./s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Epoetin alfa HEXAL 2000 IU/1 ml injektioneste, liuos, esitötettyssä ruiskussa

Epoetiini alfa

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 1 ml:n esitötetty ruisku sisältää 2000 kansainvälistä yksikköä (IU), mikä vastaa 16,8 mikrogrammaa epoetiini alfaa.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: natriumdivetyfosfaattidihydraatti, dinatriumfosfaattidihydraatti, natriumkloridi, glysiini, polysorbaatti 80, kloorivetyhappo (pH:n säätöön), natriumhydroksidi (pH:n säätöön) ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lisätiedot pakkausselosteessa.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖNMÄÄRÄ

Injektioneste, liuos, esitötettyssä ruiskussa.

1 esitötetty ruisku, joka sisältää 1 ml

6 esitötettyä ruiskua, jotka sisältävät 1 ml

1 esitötetty ruisku, joka sisältää 1 ml neulansuojuksella varustettuna

6 esitötettyä ruiskua, jotka sisältävät 1 ml neulansuojuksella varustettuna

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Käyttö ihon alle ja laskimoon.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Ei saa ravistaa.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä ja kuljeta kylmässä (2°C-8°C).
Ei saa jäättyä.

Pidä esitötetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Epoetin alfa HEXAL 2000 IU/1 ml

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINTÄ/RUISKU**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Epoetin alfa HEXAL 2000 IU/1 ml injektioneste

Epoetiini alfa
i.v./s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Epoetin alfa HEXAL 3000 IU/0,3 ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa

Epoetiini alfa

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 0,3 ml:n esitäytetty ruisku sisältää 3000 kansainvälistä yksikköä (IU), mikä vastaa 25,2 mikrogrammaa epoetiini alfaa.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: natriumdivetyfosfaattidihydraatti, dinatriumfosfaattidihydraatti, natriumkloridi, glysiini, polysorbaatti 80, kloorivetyhappo (pH:n säätöön), natriumhydroksidi (pH:n säätöön) ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lisätiedot pakkausselosteessa.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖNMÄÄRÄ

Injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa.

1 esitäytetty ruisku, joka sisältää 0,3 ml

6 esitäytettyä ruiskua, jotka sisältävät 0,3 ml

1 esitäytetty ruisku, joka sisältää 0,3 ml neulansuojuksella varustettuna

6 esitäytettyä ruiskua, jotka sisältävät 0,3 ml neulansuojuksella varustettuna

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Käyttö ihon alle ja laskimoon.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Ei saa ravistaa.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä ja kuljeta kylmässä (2°C-8°C).
Ei saa jäättyä.

Pidä esitötetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Epoetin alfa HEXAL 3000 IU/0,3 ml

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINTÄ/RUISKU**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Epoetin alfa HEXAL 3000 IU/0,3 ml injektioneste

Epoetiini alfa
i.v./s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Epoetin alfa HEXAL 4000 IU/0,4 ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa

Epoetiini alfa

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 0,4 ml:n esitäytetty ruisku sisältää 4000 kansainvälistä yksikköä (IU), mikä vastaa 33,6 mikrogrammaa epoetiini alfaa.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: natriumdivetyfosfaattidihydraatti, dinatriumfosfaattidihydraatti, natriumkloridi, glysiini, polysorbaatti 80, kloorivetyhappo (pH:n säätöön), natriumhydroksidi (pH:n säätöön) ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lisätiedot pakkausselosteessa.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖNMÄÄRÄ

Injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa.

1 esitäytetty ruisku, joka sisältää 0,4 ml

6 esitäytettyä ruiskua, jotka sisältävät 0,4 ml

1 esitäytetty ruisku, joka sisältää 0,4 ml neulansuojuksella varustettuna

6 esitäytettyä ruiskua, jotka sisältävät 0,4 ml neulansuojuksella varustettuna

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Käyttö ihon alle ja laskimoon.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Ei saa ravistaa.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä ja kuljeta kylmässä (2°C-8°C).
Ei saa jäättyä.

Pidä esitätetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Epoetin alfa HEXAL 4000 IU/0,4 ml

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINTÄ/RUISKU**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Epoetin alfa HEXAL 4000 IU/0,4 ml injektioneste

Epoetiini alfa
i.v./s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Epoetin alfa HEXAL 5000 IU/0,5 ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa

Epoetiini alfa

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 0,5 ml:n esitäytetty ruisku sisältää 5000 kansainvälistä yksikköä (IU), mikä vastaa 42,0 mikrogrammaa epoetiini alfaa.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: natriumdivetyfosfaattidihydraatti, dinatriumfosfaattidihydraatti, natriumkloridi, glysiini, polysorbaatti 80, kloorivetyhappo (pH:n säätöön), natriumhydroksidi (pH:n säätöön) ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lisätiedot pakkausselosteessa.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖNMÄÄRÄ

Injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa.

1 esitäytetty ruisku, joka sisältää 0,5 ml

6 esitäytettyä ruiskua, jotka sisältävät 0,5 ml

1 esitäytetty ruisku, joka sisältää 0,5 ml neulansuojuksella varustettuna

6 esitäytettyä ruiskua, jotka sisältävät 0,5 ml neulansuojuksella varustettuna

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Käyttö ihon alle ja laskimoon.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Ei saa ravistaa.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä ja kuljeta kylmässä (2°C-8°C).
Ei saa jäättyä.

Pidä esitötetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Epoetin alfa HEXAL 5000 IU/0,5 ml

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINTÄ/RUISKU**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Epoetin alfa HEXAL 5000 IU/0,5 ml injektioneste

Epoetiini alfa
i.v./s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Epoetin alfa HEXAL 6000 IU/0,6 ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa

Epoetiini alfa

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 0,6 ml:n esitäytetty ruisku sisältää 6000 kansainvälistä yksikköä (IU), mikä vastaa 50,4 mikrogrammaa epoetiini alfaa.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: natriumdivetyfosfaattidihydraatti, dinatriumfosfaattidihydraatti, natriumkloridi, glysiini, polysorbaatti 80, kloorivetyhappo (pH:n säätöön), natriumhydroksidi (pH:n säätöön) ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lisätiedot pakkausselosteessa.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖNMÄÄRÄ

Injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa.

1 esitäytetty ruisku, joka sisältää 0,6 ml

6 esitäytettyä ruiskua, jotka sisältävät 0,6 ml

1 esitäytetty ruisku, joka sisältää 0,6 ml neulansuojuksella varustettuna

6 esitäytettyä ruiskua, jotka sisältävät 0,6 ml neulansuojuksella varustettuna

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Käyttö ihon alle ja laskimoon.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Ei saa ravistaa.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä ja kuljeta kylmässä (2°C-8°C).
Ei saa jäättyä.

Pidä esitötetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Epoetin alfa HEXAL 6000 IU/0,6 ml

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINTÄ/RUISKU**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Epoetin alfa HEXAL 6000 IU/0,6 ml injektioneste

Epoetiini alfa
i.v./s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Epoetin alfa HEXAL 7000 IU/0,7 ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa

Epoetiini alfa

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 0,7 ml:n esitäytetty ruisku sisältää 7000 kansainvälistä yksikköä (IU), mikä vastaa 58,8 mikrogrammaa epoetiini alfaa.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: natriumdivetyfosfaattidihydraatti, dinatriumfosfaattidihydraatti, natriumkloridi, glysiini, polysorbaatti 80, kloorivetyhappo (pH:n säätöön), natriumhydroksidi (pH:n säätöön) ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lisätiedot pakkausselosteessa.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖNMÄÄRÄ

Injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa.

1 esitäytetty ruisku, joka sisältää 0,7 ml

6 esitäytettyä ruiskua, jotka sisältävät 0,7 ml

1 esitäytetty ruisku, joka sisältää 0,7 ml neulansuojuksella varustettuna

6 esitäytettyä ruiskua, jotka sisältävät 0,7 ml neulansuojuksella varustettuna

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Käyttö ihon alle ja laskimoon.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Ei saa ravistaa.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä ja kuljeta kylmässä (2°C-8°C).
Ei saa jäättyä.

Pidä esitötetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Epoetin alfa HEXAL 7000 IU/0,7 ml

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINTÄ/RUISKU**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Epoetin alfa HEXAL 7000 IU/0,7 ml injektioneste

Epoetiini alfa
i.v./s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Epoetin alfa HEXAL 8000 IU/0,8 ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa

Epoetiini alfa

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 0,8 ml:n esitäytetty ruisku sisältää 8000 kansainvälistä yksikköä (IU), mikä vastaa 67,2 mikrogrammaa epoetiini alfaa.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: natriumdivetyfosfaattidihydraatti, dinatriumfosfaattidihydraatti, natriumkloridi, glysiini, polysorbaatti 80, kloorivetyhappo (pH:n säätöön), natriumhydroksidi (pH:n säätöön) ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lisätiedot pakkausselosteessa.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖNMÄÄRÄ

Injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa.

1 esitäytetty ruisku, joka sisältää 0,8 ml

6 esitäytettyä ruiskua, jotka sisältävät 0,8 ml

1 esitäytetty ruisku, joka sisältää 0,8 ml neulansuojuksella varustettuna

6 esitäytettyä ruiskua, jotka sisältävät 0,8 ml neulansuojuksella varustettuna

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Käyttö ihon alle ja laskimoon.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Ei saa ravistaa.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä ja kuljeta kylmässä (2°C-8°C).
Ei saa jäättyä.

Pidä esitötetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Epoetin alfa HEXAL 8000 IU/0,8 ml

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINTÄ/RUISKU**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Epoetin alfa HEXAL 8000 IU/0,8 ml injektioneste

Epoetiini alfa
i.v./s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Epoetin alfa HEXAL 9000 IU/0,9 ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa

Epoetiini alfa

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 0,9 ml:n esitäytetty ruisku sisältää 9000 kansainvälistä yksikköä (IU), mikä vastaa 75,6 mikrogrammaa epoetiini alfaa.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: natriumdivetyfosfaattidihydraatti, dinatriumfosfaattidihydraatti, natriumkloridi, glysiini, polysorbaatti 80, kloorivetyhappo (pH:n säätöön), natriumhydroksidi (pH:n säätöön) ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lisätiedot pakkausselosteessa.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖNMÄÄRÄ

Injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa.

1 esitäytetty ruisku, joka sisältää 0,9 ml

6 esitäytettyä ruiskua, jotka sisältävät 0,9 ml

1 esitäytetty ruisku, joka sisältää 0,9 ml neulansuojuksella varustettuna

6 esitäytettyä ruiskua, jotka sisältävät 0,9 ml neulansuojuksella varustettuna

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Käyttö ihon alle ja laskimoon.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Ei saa ravistaa.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä ja kuljeta kylmässä (2°C-8°C).
Ei saa jäättyä.

Pidä esitötetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Epoetin alfa HEXAL 9000 IU/0,9 ml

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINTÄ/RUISKU**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Epoetin alfa HEXAL 9000 IU/0,9 ml injektioneste

Epoetiini alfa
i.v./s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Epoetin alfa HEXAL 10000 IU/1 ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa

Epoetiini alfa

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 1 ml:n esitäytetty ruisku sisältää 10000 kansainvälistä yksikköä (IU), mikä vastaa 84,0 mikrogrammaa epoetiini alfaa.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: natriumdivetyfosfaattidihydraatti, dinatriumfosfaattidihydraatti, natriumkloridi, glysiini, polysorbaatti 80, kloorivetyhappo (pH:n säätöön), natriumhydroksidi (pH:n säätöön) ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lisätiedot pakkausselosteessa.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖNMÄÄRÄ

Injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa.

1 esitäytetty ruisku, joka sisältää 1 ml

6 esitäytettyä ruiskua, jotka sisältävät 1 ml

1 esitäytetty ruisku, joka sisältää 1 ml neulansuojuksella varustettuna

6 esitäytettyä ruiskua, jotka sisältävät 1 ml neulansuojuksella varustettuna

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Käyttö ihon alle ja laskimoon.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Ei saa ravistaa.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä ja kuljeta kylmässä (2°C-8°C).
Ei saa jäättyä.

Pidä esitötetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Epoetin alfa HEXAL 10000 IU/1 ml

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINTÄ/RUISKU**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Epoetin alfa HEXAL 10000 IU/1 ml injektioneste

Epoetiini alfa
i.v./s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Epoetin alfa HEXAL 20000 IU/0,5 ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa

Epoetiini alfa

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 0,5 ml:n esitäytetty ruisku sisältää 20000 kansainvälistä yksikköä (IU), mikä vastaa 168,0 mikrogrammaa epoetiini alfaa.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: natriumdivetyfosfaattidihydraatti, dinatriumfosfaattidihydraatti, natriumkloridi, glysiini, polysorbaatti 80, kloorivetyhappo (pH:n säätöön), natriumhydroksidi (pH:n säätöön) ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lisätiedot pakkausselosteessa.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖNMÄÄRÄ

Injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa.

1 esitäytetty ruisku, joka sisältää 0,5 ml

6 esitäytettyä ruiskua, jotka sisältävät 0,5 ml

1 esitäytetty ruisku, joka sisältää 0,5 ml neulansuojuksella varustettuna

4 esitäytettyä ruiskua, jotka sisältävät 0,5 ml neulansuojuksella varustettuna

6 esitäytettyä ruiskua, jotka sisältävät 0,5 ml neulansuojuksella varustettuna

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Käyttö ihon alle ja laskimoon.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Ei saa ravistaa.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä ja kuljeta kylmässä (2°C-8°C).
Ei saa jäätyä.

Pidä esitäytetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Epoetin alfa HEXAL 20000 IU/0,5 ml

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnusteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINTÄ/RUISKU**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Epoetin alfa HEXAL 20000 IU/0,5 ml injektioneste

Epoetiini alfa
i.v./s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Epoetin alfa HEXAL 30000 IU/0,75 ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa
Epoetiini alfa

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 0,75 ml:n esitäytetty ruisku sisältää 30000 kansainvälistä yksikköä (IU), mikä vastaa 252,0 mikrogrammaa epoetiini alfaa.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: natriumdivetyfosfaattidihydraatti, dinatriumfosfaattidihydraatti, natriumkloridi, glysiini, polysorbaatti 80, kloorivetyhappo (pH:n säätöön), natriumhydroksidi (pH:n säätöön) ja injektionesteisiin käytettävä vesi.
Lisätiedot pakkausselosteessa.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖNMÄÄRÄ

Injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa.
1 esitäytetty ruisku, joka sisältää 0,75 ml
6 esitäytettyä ruiskua, jotka sisältävät 0,75 ml
1 esitäytetty ruisku, joka sisältää 0,75 ml neulansuojuksella varustettuna
4 esitäytettyä ruiskua, jotka sisältävät 0,75 ml neulansuojuksella varustettuna
6 esitäytettyä ruiskua, jotka sisältävät 0,75 ml neulansuojuksella varustettuna

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Käyttö ihon alle ja laskimoon.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ei saa ravistaa.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä ja kuljeta kylmässä (2°C-8°C).
Ei saa jäättyä.

Pidä esitäytetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Epoetin alfa HEXAL 30000 IU/0,75 ml

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINTÄ/RUISKU**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Epoetin alfa HEXAL 30000 IU/0,75 ml injektioneste

Epoetiini alfa
i.v./s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Epoetin alfa HEXAL 40000 IU/1 ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa

Epoetiini alfa

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 1 ml:n esitäytetty ruisku sisältää 40000 kansainvälistä yksikköä (IU), mikä vastaa 336,0 mikrogrammaa epoetiini alfaa.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: natriumdivetyfosfaattidihydraatti, dinatriumfosfaattidihydraatti, natriumkloridi, glysiini, polysorbaatti 80, kloorivetyhappo (pH:n säätöön), natriumhydroksidi (pH:n säätöön) ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lisätiedot pakkausselosteessa.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖNMÄÄRÄ

Injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa.

1 esitäytetty ruisku, joka sisältää 1 ml

6 esitäytettyä ruiskua, jotka sisältävät 1 ml

1 esitäytetty ruisku, joka sisältää 1 ml neulansuojuksella varustettuna

4 esitäytettyä ruiskua, jotka sisältävät 1 ml neulansuojuksella varustettuna

6 esitäytettyä ruiskua, jotka sisältävät 1 ml neulansuojuksella varustettuna

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Käyttö ihon alle ja laskimoon.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Ei saa ravistaa.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä ja kuljeta kylmässä (2°C-8°C).

Ei saa jäättyä.

Pidä esitäytetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Epoetin alfa HEXAL 40000 IU/1 ml

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:

SN:

NN:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINTÄ/RUISKU**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Epoetin alfa HEXAL 40000 IU/1 ml injektioneste

Epoetiini alfa
i.v./s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Epoetin alfa HEXAL 1000 IU/0,5 ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa

Epoetin alfa HEXAL 2000 IU/1 ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa

Epoetin alfa HEXAL 3000 IU/0,3 ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa

Epoetin alfa HEXAL 4000 IU/0,4 ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa

Epoetin alfa HEXAL 5000 IU/0,5 ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa

Epoetin alfa HEXAL 6000 IU/0,6 ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa

Epoetin alfa HEXAL 7000 IU/0,7 ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa

Epoetin alfa HEXAL 8000 IU/0,8 ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa

Epoetin alfa HEXAL 9000 IU/0,9 ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa

Epoetin alfa HEXAL 10000 IU/1 ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa

Epoetin alfa HEXAL 20000 IU/0,5 ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa

Epoetin alfa HEXAL 30000 IU/0,75 ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa

Epoetin alfa HEXAL 40000 IU/1 ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa
epoetiini alfa

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

1. Mitä Epoetin alfa HEXAL on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Epoetin alfa HEXALia
3. Miten Epoetin alfa HEXALia käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Epoetin alfa HEXALin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Epoetin alfa HEXAL on ja mihin sitä käytetään

Epoetin alfa HEXALin vaikuttava aine on epoetiini alfa -hormoni. Se on proteiini, joka stimuloi luuydintä tuottamaan enemmän veren punasoluja. Punasolut sisältävät hemoglobiinia, joka kuljettaa happea. Epoetiini alfa on kopio ihmisen elimistön erytropoietiinihormonista ja toimii samalla tavalla.

Epoetin alfa HEXALia käytetään munuaissairauden aiheuttaman oireisen anemian hoitoon:

- hemodialyysihoitoa saaville lapsille
- hemo- tai peritoneaalidialyysihoitoa saaville aikuisille
- vaikeasti anemisille aikuisille, jotka eivät vielä saa dialyysihoitoa

Jos sinulla on munuaissairaus, munuaisesi eivät ehkä tuota riittävästi erytropoietiinia (jota tarvitaan punasolujen tuottamisessa). Epoetin alfa HEXAL -hoito määrätään stimuloimaan luuydintäsi tuottamaan enemmän veren punasoluja.

Epoetin alfa HEXALia käytetään anemian hoitoon aikuisille, jotka saavat kemoterapiaa kiinteisiin kasvaimiin, pahanlaatuisen imukudoskasvaimen tai multippeliin myeloomaan (luuydinsyöpä) ja jotka saattavat todennäköisesti tarvita verensiirtoa. Epoetin alfa HEXAL voi vähentää verensiirron tarvetta näillä potilailla.

Epoetin alfa HEXALia käytetään kohtalaisen aneemisille aikuisille, jotka luovuttavat jonkin verran verta ennen leikkausta, jotta heille voitaisiin antaa sitä takaisin leikkauksen aikana tai jälkeen. Koska Epoetin alfa HEXAL stimuloi punasolujen tuotantoa, näiltä potilailta voidaan ottaa talteen enemmän verta.

Epoetin alfa HEXALia käytetään kohtalaisen aneemisille aikuisille valmistauduttaessa suureen ortopediseen leikkaukseen (esimerkiksi lonkan tai polven tekonivelleikkaukseen) verensiirron mahdollisen tarpeen vähentämiseksi.

Epoetin alfa HEXAL -valmistetta käytetään hoitamaan anemiaa aikuisilla, joilla on verisolujen muodostumista vaikeasti häiritsevä luuydinsairaus (myelodysplastinen oireyhtymä). Epoetin alfa HEXAL voi pienentää verensiirron tarvetta.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Epoetin alfa HEXALia

Älä käytä Epoetin alfa HEXALia

- jos olet allerginen epoetiini alfalle tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos sinulla on diagnosoitu puhdas punasoluaplasia (luuydin ei pysty tuottamaan veren punasoluja) sellaisen aiemman hoidon jälkeen, jossa käytettiin jotakin punasolujen tuotantoa stimuloivaa valmistetta (mukaan lukien Epoetin alfa HEXAL). Ks. kohta 4.
- jos sinulla on korkea verenpaine, jota ei ole saatu riittävästi hallintaan lääkkeillä
- punasolujen tuotannon stimuloimiseen (jotta sinulta voidaan ottaa enemmän verta), jos sinulle ei voida siirtää omaa vertasi leikkauksen aikana tai sen jälkeen.
- jos valmistaudut suureen ennalta suunniteltuun ortopediseen leikkaukseen (esimerkiksi lonkka- tai polvileikkaus) ja:
 - sinulla on vaikea sydänsairaus
 - sinulla on vaikeita valtimoiden ja laskimoiden sairauksia
 - sinulla on äskettäin ollut sydänkohtaus tai aivoinfarkti
 - et saa ottaa verta ohentavia lääkkeitä.Epoetin alfa HEXAL ei ehkä sovi sinulle. Keskustele siitä lääkärin kanssa. Epoetin alfa HEXALia käyttäessään joidenkin ihmisten on käytettävä muita lääkkeitä verisuonitukosten riskin vähentämiseksi. Jos et voi ottaa verihyytymien muodostumista estävää lääkitystä, et voi käyttää Epoetin alfa HEXALia.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat Epoetin alfa HEXALia.

Epoetin alfa HEXAL ja muut punasolujen tuotantoa stimuloivat valmisteet saattavat lisätä verisuonitukosten kehittymisen riskiä kaikilla potilailla. Tämä riski voi olla tavallista suurempi, jos sinulla on verisuonitukosten kehittymiselle altistavia muita riskitekijöitä (esimerkiksi jos sinulla on ollut verisuonitukos aiemmin tai olet ylipainoinen, sinulla on diabetes, sinulla on sydänsairaus tai jos olet ollut pitkään vuodelevossa esimerkiksi leikkauksen tai sairauden vuoksi). Jos jokin näistä

koskee sinua, kerro asiasta lääkärille. Lääkäri auttaa sinua päättämään, sopiiko Epoetin alfa HEXAL sinulle.

On tärkeää kertoa lääkärille, jos jokin seuraavista koskee sinua. Voit ehkä yhä käyttää Epoetin alfa HEXALia, mutta keskustele siitä ensin lääkärin kanssa.

Jos tiedät, että sinulla on tai on ollut jokin tai jotkin seuraavista:

- **korkea verenpaine;**
- **epileptiset kohtaukset** tai kouristuskohtaukset;
- **maksasairaus;**
- **muista syistä johtuva anemia;**
- **porfyria (harvinainen verisairaus).**

Jos olet syöpäpotilas, sinun on hyvä tietää, että punasolujen tuotantoa stimuloivat aineet (kuten Epoetin alfa HEXAL) voivat toimia kasvutekijänä ja siksi teoriassa vaikuttaa sairastamasi syövän etenemiseen.

Yksilöllisen tilanteesi mukaan verensiirto saattaa olla suositeltavaa. Keskustele asiasta lääkärin kanssa.

Jos olet C-hepatiittipotilas ja sinua hoidetaan interferonilla ja ribaviriinilla, keskustele tästä lääkärin kanssa, koska yhdistelmähoito epoetiini alfalla, interferonilla ja ribaviriinilla on harvoissa tapauksissa johtanut vaikutuksen puutokseen ja puhdas punasoluaplasia (PRCA) -nimisen sairauden (anemian vaikea muoto) kehittymiseen. Epoetin alfa HEXALia ei ole hyväksytty C-hepatiittiin liittyvän anemian hoitoon.

Jos olet kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastava potilas, ja varsinkin jos elimistössäsi ei synny riittävää vastetta Epoetin alfa HEXALille, lääkäri tarkistaa käyttämäsi annoksen, sillä toistuva Epoetin alfa HEXAL -annoksen nostaminen silloin, kun elimistössäsi ei synny sille vastetta, saattaa lisätä sydän- tai verisuonisairauksien riskiä ja mahdollisesti sydäninfarktin, aivoinfarktin ja kuoleman riskiä.

Jos olet syöpäpotilas, sinun on hyvä tietää, että Epoetin alfa HEXALin käyttö saattaa liittyä lyhyempään elinaikaan ja suurempaan kuolleisuuteen pään ja kaulan alueen syöpää ja metastaatista rintasyöpää sairastavilla potilailla, jotka saavat solunsalpaajahoitoa.

Ole erityisen varovainen muiden veren punasolujen tuotantoa stimuloivien tuotteiden suhteen

Epoetin alfa HEXAL kuuluu valmisteisiin, jotka stimuloivat punasolujen tuotantoa erytropoietiiniksi kutsutun ihmisen proteiinin tavoin. Hoitoalan ammattilainen kirjaa aina tarkasti ylös käyttämäsi tuotteen tiedot. Jos sinulle annetaan hoidon aikana muuta tämän ryhmän lääkettä kuin Epoetin alfa HEXALia, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen sen käyttämistä.

Noudata erityistä varovaisuutta Epoetin alfa HEXAL -valmisteen kanssa

Epoetiinihoidon yhteydessä on ilmoitettu vakavia ihoreaktioita, mukaan lukien Stevens-Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysiä.

Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi voi aluksi ilmetä vartalolla punoittavina kokardimaisina pilkkuina tai pyöreinä laikkuina, joiden keskellä on usein rakkula. Muita oireita voivat olla haavaumat suussa, kurkussa, nenässä, sukupuolielimissä sekä silmissä (silmien punoitus ja turpoaminen). Näitä vakavia ihottomia edeltää usein kuume ja/tai flunssan kaltaiset oireet. Ihottumat saattavat edetä laaja-alaiseksi ihon kesimiseksi ja hengenvaarallisiksi komplikaatioiksi.

Jos saat vakavan ihottuman tai jonkin muun näistä iho-oireista, lopeta Epoetin alfa HEXAL -valmisteen käyttö ja ota heti yhteyttä lääkäriin tai hakeudu heti hoitoon.

Muut lääkevalmisteet ja Epoetin alfa HEXAL

Kerro lääkärille, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Jos käytät lääkettä, jonka nimi on siklosporiini (käytetään esim. munuaisensiirtojen jälkeen), lääkäri saattaa määrätä verikokeita tehtäväksi siklosporiinipitoisuuden tarkistamiseksi Epoetin alfa HEXAL -hoidon aikana.

Rautalisät ja muut verenmuodostusta lisäävät aineet saattavat lisätä Epoetin alfa HEXALin tehokkuutta. Lääkäri päättää, voitko ottaa niitä.

Jos käyt jossakin sairaalassa tai lääkärin vastaanotolla, kerro lääkärille, että saat Epoetin alfa HEXAL -hoitoa. Se voi vaikuttaa muihin hoitoihin tai kokeiden tuloksiin.

Raskaus ja imetys

Jos jokin seuraavista koskee sinua, **sinun on kerrottava siitä lääkärille**. Voit ehkä edelleen käyttää Epoetin alfa HEXALia, mutta keskustele asiasta ensin lääkärin kanssa:

- **jos olet raskaana** tai epäilet olevasi raskaana
- **jos imetät**.

Epoetin alfa HEXAL sisältää natriumia:

Epoetin alfa HEXAL sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos, eli se on olennaisesti natriumiton.

3. Miten Epoetin alfa HEXALia käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma.

Lääkärisi on otattanut sinulta verikokeita ja päättänyt, että tarvitset Epoetin alfa HEXALia.

Epoetin alfa HEXAL voidaan antaa ruiskeena (injektiona):

- **joko** laskimoon tai katetriin, joka on asetettu laskimoon (laskimonsisäisesti)
- **tai** ihon alle (ihonalaisesti).

Lääkäri päättää Epoetin alfa HEXALin antotavan. Ruiskeen antaa tavallisesti lääkäri, hoitaja tai muu hoitoalan ammattilainen. Jotkut potilaat saattavat opetella myöhemmin pistämään lääkkeen itse ihon alle, sen mukaan, miksi he tarvitsevat Epoetin alfa HEXAL -hoitoa: katso pakkausselosteen lopussa oleva kohta *Ohjeet itsesi pistämiseen*.

Epoetin alfa HEXALia ei pidä käyttää:

- sen jälkeen, kun etikettiin ja ulkopakkaukseen merkitty viimeinen käyttöpäivämäärä on umpeutunut
- jos tiedät tai luulet, että valmiste on vahingossa päässyt jäätymään
- jos jääkaappi on ollut pois päältä.

Sinulle annettava Epoetin alfa HEXAL -annos perustuu painoosi kilogrammoina. Lääkäri ottaa myös anemiasii huomioon oikean annoksen määrittämisessä.

Lääkäri seuraa verenpainettasi säännöllisesti Epoetin alfa HEXAL -hoidon aikana.

Munuaissairautta sairastavat henkilöt

- Lääkäri pyrkii pitämään hemoglobiiniarvosi välillä 10–12 g/dl (100–120 g/l), koska korkea hemoglobiinitaso saattaa lisätä verihyytymien ja kuolemien vaaraa. Lapsilla hemoglobiiniarvo tulisi pitää välillä 9,5–11 g/dl.
- Epoetin alfa HEXALin **tavallinen aloitusannos** aikuisille ja lapsille on 50 kansainvälistä yksikköä (IU) painokiloa (/kg) kohti annettuna kolmesti viikossa. Peritoneaalidialyysihoitoa saaville potilaille Epoetin alfa HEXALia saatetaan antaa kahdesti viikossa.
- Epoetin alfa HEXAL annetaan aikuisille ja lapsille pistoksena joko suoraan laskimoon (laskimonsisäisesti) tai laskimoon asetetun katettrin kautta. Jos tämä antoreitti (laskimon tai katettrin kautta) ei ole helposti käytettävissä, lääkärisi voi päättää, että Epoetin alfa HEXAL annetaan ihon alle (ihonalaisesti). Tämä koskee dialyysipotilaita ja potilaita, jotka eivät ole vielä saaneet dialyysia.
- Lääkäri määrää säännöllisiä verikokeita todetakseen, miten anemiasi reagoi hoitoon, ja saattaa muuttaa annosta, tavallisesti ei kuitenkaan useammin kuin neljän viikon välein. On vältettävä sitä, että hemoglobiiniarvo nousee yli 2 g/dl neljän viikon aikana.
- Kun anemia on saatu hallintaan, lääkäri tarkastaa veriarvosi säännöllisesti. Hän saattaa muuttaa käyttämäsi Epoetin alfa HEXAL -annosta ja antotiheyttä, jotta lääke tehoaisi. Lääkäri määrää sinulle pienimmän tehoavan annoksen, jolla anemiaoireet saadaan pysymään hallinnassa.
- Jos elimistöössäsi ei synny riittävää vastetta Epoetin alfa HEXALille, lääkäri tarkistaa käyttämäsi annoksen ja kertoo sinulle, pitääkö Epoetin alfa HEXAL -annoksiin tehdä muutoksia.
- Jos Epoetin alfa HEXALin annosväli on sinulla tavallista pidempi (yli yksi viikko), saattaa olla, ettet saavuta riittäviä hemoglobiiniarvoja, jolloin Epoetin alfa HEXAL -annosta täytyy mahdollisesti suurentaa tai antotiheyttä kasvattaa.
- Epoetin alfa HEXAL -hoidon tehostamiseksi sinulle annetaan ehkä lisärautaa ennen hoitoa ja sen aikana.
- Jos sinulle annetaan dialyysihoitoa, kun aloitat Epoetin alfa HEXAL -hoidon, dialyysihoitoa voidaan ehkä joutua muuttamaan. Lääkäri päättää tästä.

Solunsalpaajahoitoa saavat aikuiset

- Lääkäri voi aloittaa Epoetin alfa HEXAL -hoidon, jos hemoglobiiniarvosi on 10 g/dl (100 g/l) tai alempi.
- Lääkäri pyrkii pitämään hemoglobiiniarvosi välillä 10–12 g/dl (100–120 g/l), koska korkea hemoglobiinitaso saattaa lisätä verihyytymien ja kuoleman vaaraa.
- Aloitusannos on **joko** 150 IU painokiloa kohti kolme kertaa viikossa **tai** 450 IU painokiloa kohti kerran viikossa.
- Epoetin alfa HEXAL annetaan pistoksena ihon alle.
- Lääkäri tilaa verikokeet ja saattaa sovittaa annosta anemian hoitovasteesta riippuen.
- Epoetin alfa HEXAL -hoidon tehostamiseksi sinulle annetaan ehkä lisärautaa ennen hoitoa ja sen aikana.
- Epoetin alfa HEXAL -hoitoa jatketaan yleensä kuukauden ajan solunsalpaajahoidon päätyttyä.

Aikuiset potilaat, jotka luovuttavat vertansa

- **Tavallinen annos** on 600 IU:ta painokiloa kohti kahdesti viikossa.
- Epoetin alfa HEXALia annetaan pistoksena laskimoon välittömästi sen jälkeen kun olet luovuttanut verta, kolmen viikon ajan ennen leikkaustasi.
- Sinulle voidaan myös antaa lisärautaa ennen Epoetin alfa HEXAL -hoitoa ja sen aikaanavalmisteen tehon lisäämiseksi.

Aikuiset, joille on suunniteltu suuri ortopedinen leikkaus

- **Suositusannos** on 600 IU painokiloa kohti kerran viikossa.
- Epoetin alfa HEXALia annetaan pistoksena ihon alle joka viikko kolmen viikon ajan ennen leikkausta ja leikkauspäivänä.
- Tapauksissa, joissa on tarpeen lyhentää hoidon aikaa ennen leikkausta, annetaan 300 IU/kg päivittäin korkeintaan 10 perättäisenä päivänä ennen leikkausta, leikkauspäivänä sekä neljänä päivänä heti leikkauksen jälkeen.
- Jos verikokeet osoittavat hemoglobiinisi olevan liian korkea ennen leikkausta, hoito on keskeytettävä.
- Sinulle saatetaan antaa lisärautaa ennen Epoetin alfa HEXAL -hoitoa ja sen aikana hoidon tehon lisäämiseksi.

Aikuiset, joilla on myelodysplastinen oireyhtymä

- Lääkäri voi aloittaa Epoetin alfa HEXAL -hoidon, jos hemoglobiiniarvosi on 10 g/dl (100 g/l) tai alle. Hoidon tavoitteena on pitää hemoglobiiniarvosi välillä 10–12 g/dl (100–120 g/l), koska korkeampi hemoglobiiniarvo voi suurentaa verenhiyytymien ja kuoleman vaaraa.
- Epoetin alfa HEXAL annetaan pistoksena ihon alle.
- Aloitusannos on 450 IU/painokilo kerran viikossa.
- Lääkäri tilaa verikokeet ja saattaa sovittaa annosta anemian hoitovasteesta riippuen.

Epoetin alfa HEXALin pistäminen itse ihon alle

Hoidon alkaessa hoitohenkilökunta pistää yleensä Epoetin alfa HEXALin. Myöhemmin lääkäri saattaa kuitenkin ehdottaa, että sinä tai sinua hoitava henkilö opettelisi pistämään Epoetin alfa HEXAL -injektion itse ihon alle (*subkutaanisesti*).

- **Älä yritä pistää itse itseäsi, ellei lääkäri tai hoitaja ole opettanut pistämistä sinulle.**
- **Käytä Epoetin alfa HEXALia juuri siten kuin lääkäri tai sairaanhoitaja on neuvonut.**
- **Varmista, että pistät juuri sen määrän nestettä, jonka lääkäri tai sairaanhoitaja on neuvonut.**
- **Käytä Epoetin alfa HEXALia vain, jos se on säilytetty oikein – katso kohta 5, *Epoetin alfa HEXALin säilyttäminen*.**
- **Anna Epoetin alfa HEXAL -ruiskun lämmetä huoneenlämpöiseksi ennen käyttöä. Tämä vie tavallisesti 15-30 minuuttia. Käytä ruisku 3 päivän kuluessa siitä, kun olet ottanut sen jääkaapista.**

Ota yhdestä ruiskusta vain yksi annos Epoetin alfa HEXALia.

Jos Epoetin alfa HEXAL pistetään ihon alle (*subkutaanisesti*), pistettävä määrä ei normaalisti ole enempää kuin yksi millilitra (1 ml) yhdessä pistoksessa.

Epoetin alfa HEXAL annetaan yksinään. Sitä ei sekoiteta muiden injektionesteiden kanssa.

Älä ravista Epoetin alfa HEXAL -ruiskuja. Pitkäkestoinen voimakas ravistaminen saattaa pilata valmisteen. Jos valmistetta on ravistettu voimakkaasti, älä käytä sitä.

Ohjeet Epoetin alfa HEXALin pistämiseen itseesi ovat tämän pakkausselosteen lopussa.

Jos käytät enemmän Epoetin alfa HEXALia kuin sinun pitäisi

Kerro välittömästi lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos Epoetin alfa HEXALia on mielestäsi pistetty liikaa. Haittavaikutukset Epoetin alfa HEXALin yliannostuksesta ovat epätodennäköisiä.

Jos unohdat käyttää Epoetin alfa HEXALia

Pistä seuraava annos heti, kun muistat. Jos seuraavaan annokseen on alle vuorokausi aikaa, jätä unohtunut ruiske ottamatta ja jatka hoitoa tavalliseen tapaan. Älä pistä kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, sairaanhoitajan tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Kerro välittömästi lääkärille tai hoitajalle, jos huomaat itselläsi tässä luetteloituja vaikutuksia.

Hyvin yleiset haittavaikutukset

Näitä voi esiintyä useammalla kuin yhdellä 10:stä potilaasta.

- **Ripuli**
- **Pahoinvointi vatsassa**
- **Oksentelu**
- **Kuume**
- **Hengitystieoireita**, kuten tukkoinen nenä ja kurkkukipu, on raportoitu munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, jotka eivät saa vielä dialyysihoitoa.

Yleiset haittavaikutukset

Näitä voi esiintyä enintään yhdellä 10:stä potilaasta.

- **Kohonnut verenpaine. Päänsäryt**, erityisesti äkillistä migreeniä muistuttava viiltävä päänsärky, **sekava olo tai kohtaukset** voivat olla merkkejä äkillisestä verenpaineen kohoamisesta. Ne vaativat kiireellistä hoitoa. Kohonnut verenpaine voi vaatia lääkehoitoa (tai jo käyttämäsi verenpainelääkityksen muuttamista).
- **Verisuonitukokset** (mukaan lukien syvä laskimotukos ja verisuoneen pysähtyvät verihyytymät), jotka voivat vaatia kiireellistä hoitoa. Oireita voivat olla **rintakipu, hengästyneisyys ja kivulias turvotus ja punoitus, yleensä jalassa**.
- **Yskä.**
- **Ihottumat, jotka voivat johtua allergisesta reaktiosta.**
- **Luu- tai lihaskipu.**
- **Flunssan kaltaiset oireet**, kuten päänsärky, nivelkipu ja -särky, heikkoudentunne, vilunväristykset, väsymys, huimaus. Nämä voivat olla yleisempiä hoidon alussa. Jos saat näitä oireita laskimoon annetun injektion aikana, injektion hitaampi ruiskutus voi auttaa välttämään oireita tulevaisuudessa.
- **Punoitus, polte ja kipu injektio kohdassa.**
- **Nilkkojen, jalkaterien tai sormien turvotus.**
- **Käsivarsi- tai säärikipu.**

Melko harvinaiset haittavaikutukset

Näitä voi esiintyä enintään yhdellä 100:sta potilaasta.

- **Veren korkeat kaliumpitoisuudet**, jotka voivat aiheuttaa epänormaalin sydämen lyöntirytmien (tämä on hyvin yleinen haittavaikutus dialyysipotilailla).
- **Kouristukset.**
- **Nenän tai hengitysteiden tukkoisuus.**
- **Allerginen reaktio.**
- **Nokkosihottuma.**

Harvinaiset haittavaikutukset

Näitä voi esiintyä enintään yhdellä 1 000:sta potilaasta

- **Puhtaan punasoluaplasian (PRCA) oireet**

PRCA tarkoittaa sitä, että luuydin ei valmista riittävästi punasoluja. PRCA aiheuttaa **äkillisen vakavan anemian. Sen oireita ovat:**

- **epätavallinen väsymys**
- **huimaus**
- **hengästyneisyys.**

Puhdasta punasoluaplasiaa PRCA on hyvin harvoin raportoitu lähinnä munuaissairauspotilailla kuukausien tai vuosien epoetiini alfa -hoidon ja muiden punasolujen tuotantoa stimuloivien hoitojen jälkeen.

- Erityisesti hoidon alussa pienten verisolujen (joita sanotaan verihutaleiksi) tasoissa voi tapahtua nousua. Nämä verisolut ottavat osaa verihyytymän muodostumiseen. Lääkärisi tarkastaa tämän.
- Vaikea allerginen reaktio, johon voi liittyä
 - kasvojen, huulten, suun, kielen tai nielun turvotus
 - nielemis- tai hengitysvaikeuksia
 - ihottuma (nokkosihottuma).
- Veriongelma, joka voi aiheuttaa kipua, tumman väristä virtsaa tai suurentuneen herkkyuden auringonvalolle (porfyria).

Jos saat hemodialyysihoitoa:

- **Verihyytymiä** (tromboosi) voi muodostua dialyysisuntissasi. Tämä on todennäköisempää, jos sinulla on alhainen verenpaine tai avannekomplikaatioita.
- **Verihyytymiä** voi muodostua myös hemodialyysijärjestelmäsi. Lääkärisi voi päättää nostaa hepariiniannostustasi dialyysin aikana.

Epoetiinihoidon yhteydessä on ilmoitettu vakavia ihottumia, mukaan lukien Stevens-Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysiä. Nämä ihottumat saattavat ilmetä vartalolla punoittavina kokardimaisina pilkkuina tai pyöreinä laikkuina, joiden keskellä on usein rakkula, ihon kesimisenä sekä suun, kurkun, nenän, sukupuolielinten ja silmien haavaumina, ja niitä saattaa edeltää kuume ja flunssan kaltaiset oireet. Lopeta Epoetin alfa HEXAL -valmisteen käyttö, jos saat tällaisia oireita, ja ota heti yhteyttä lääkäriin tai hakeudu heti hoitoon. Katso myös kohta 2.

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle välittömästi, jos tiedät että sinulla on jokin näistä oireista tai jos huomaat joitakin muita oireita Epoetin alfa HEXAL -hoidon aikana.

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä pakkausselosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärille, sairaanhoitajalle tai apteekkihenkilökunnalle.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Epoetin alfa HEXALin säilyttäminen

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä etiketissä tai pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän EXP jälkeen.
- Säilytä ja kuljeta kylmässä (2°C-8°C).
- Voit ottaa Epoetin alfa HEXALin jääkaapista ja pitää sitä huoneenlämpötilassa (enintään 25°C) enintään kolmen vuorokauden ajan. Kun ruisku on otettu jääkaapista ja saavuttanut huoneenlämpötilan (enintään 25°C), se on käytettävä kolmen vuorokauden kuluessa tai hävitettävä.
- Ei saa jäätyä. Älä ravista.
- Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat että

- se on vahingossa jäänyt, tai
- jääkaapissa on ollut toimintahäiriö,
- neste on värjäytynyt tai siinä näkyy kelluvia hiukkasia,
- sinetti on rikki.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Epoetin alfa HEXAL sisältää

- **Vaikuttava aine on:** epoetiini alfa (katso määrät jäljempänä olevasta taulukosta).
- **Muut aineet ovat:** natriumdivetyfosfaattidihydraatti, dinatriumfosfaattidihydraatti, natriumkloridi, glysiini, polysorbaatti 80, kloorivetyhappo (pH:n säätöön), natriumhydroksidi (pH:n säätöön) ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Epoetin alfa HEXAL on kirkas ja väritön injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa. Ruiskut on pakattu läpipainopakkaukseen.

Pakkaus	Kunkin vahvuuden pakkauskoot määrän/tilavuuden mukaan	Epoetiini alfa-määrä
Esitäytetyt ruiskut*	<u>2 000 IU / ml:</u> 1 000 IU / 0,5 ml 2 000 IU / 1 ml	8,4 mikrogrammaa 16,8 mikrogrammaa
	<u>10 000 IU / ml:</u> 3 000 IU / 0,3 ml 4 000 IU / 0,4 ml 5 000 IU / 0,5 ml 6 000 IU / 0,6 ml 7 000 IU / 0,7 ml 8 000 IU / 0,8 ml 9 000 IU / 0,9 ml 10 000 IU / 1 ml	25,2 mikrogrammaa 33,6 mikrogrammaa 42,0 mikrogrammaa 50,4 mikrogrammaa 58,8 mikrogrammaa 67,2 mikrogrammaa 75,6 mikrogrammaa 84,0 mikrogrammaa
	<u>40 000 IU / ml:</u> 20 000 IU / 0,5 ml 30 000 IU / 0,75 ml 40 000 IU / 1 ml	168,0 mikrogrammaa 252,0 mikrogrammaa 336,0 mikrogrammaa

*Pakkauskoko: 1, 4 tai 6 esitäytettyä ruiskua neulansuojuksella varustettuna tai ilman.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Hexal AG
Industriestr. 25
D-83607 Holzkirchen
Saksa

Valmistaja

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6336 Langkampfen
Itävalta

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK.VVVV}

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu/>.

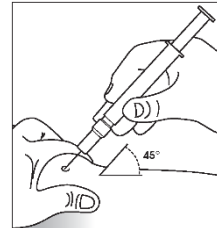
Ohjeet itsesi pistämiseen (vain potilaille, joilla on munuaissairauden aiheuttama oireinen anemia, aikuispotilaille, jotka saavat solunsalpaajahoitoa, aikuispotilaille, joille on suunniteltu ortopedinen leikkaus, tai aikuispotilaille, joilla on myelodysplastinen oireyhtymä)

Tässä osassa neuvotaan, kuinka voit itse pistää Epoetin alfa HEXAL -annoksesi. **On tärkeää, ettet yritä pistää ruisketta itse, ellet ole saanut siihen opetusta lääkäriltä tai sairaanhoitajalta.** Epoetin alfa HEXAL toimitetaan neulansuojuksella varustettuna tai ilman, ja lääkäri tai hoitaja näyttää sinulle oikean käyttötavan. Jos olet epävarma siitä, kuinka lääke pitäisi pistää tai sinulla on muita kysymyksiä, käänny lääkärisi tai sairaanhoitajasi puoleen.

1. Pese kätesi.
2. Poista yksi ruisku pakkauksesta ja irrota injektioneulan suojakorkki. Ruiskuissa on kohomerkityt asteikkorengaat, jotta osittainen käyttö on tarvittaessa mahdollista. Jokainen asteikkorengas vastaa 0,1 ml tilavuutta. Jos osittainen käyttö on tarpeen, poista jäljelle jäänyt liuos ennen injeksiota.
3. Puhdista pistokohdan iho alkoholilla kostutetulla pumpulilapulla.
4. Purista iho poimulle peukalon ja etusormen välissä.
5. Pistä neula ihoon nopealla ja varmalla liikkeellä. Ruiskuta Epoetin alfa HEXAL -liuos lääkärisi näyttämällä tavalla. Tarkista annostusohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Esitäytetty ruisku ilman neulansuojusta

6. Ruiskuta lääke hitaasti ja tasaisesti, ja pidä koko ajan ihopoimua sormien välissä.
7. Kun olet ruiskuttanut lääkkeen, vedä neula ulos ja irrota otteesi ihopoimusta. Paina pistokohtaa tiukasti kuivalla ja steriilillä pumpulilapulla.
8. Hävitä käyttämätön valmiste tai jäte. Käytä jokaista ruiskua vain yhteen pistokseen.



Esitäytetty ruisku neulansuojuksella varustettuna

6. Pidä koko ajan ihopoimua sormien välissä, paina mäntää hitaasti ja tasaisesti, kunnes koko annos on annettu eikä mäntää voi enää painaa edemmäs. Älä päästä irti männästä!
7. Kun olet ruiskuttanut lääkkeen, vedä neula ulos painamalla samalla mäntää ja irrota otteesi ihopoimusta. Paina pistokohtaa tiukasti kuivalla ja steriilillä pumpulilapulla.
8. Päästä mäntä irti. Neulansuojus sulkee neulan pian.
9. Hävitä käyttämätön valmiste tai jäte. Käytä jokaista ruiskua vain yhteen pistokseen.

