

**PRILOG I.**

**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## 1. NAZIV LIJEKA

Epoetin alfa HEXAL 1000 IU/0,5 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki  
Epoetin alfa HEXAL 2000 IU/1 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki  
Epoetin alfa HEXAL 3000 IU/0,3 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki  
Epoetin alfa HEXAL 4000 IU/0,4 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki  
Epoetin alfa HEXAL 5000 IU/0,5 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki  
Epoetin alfa HEXAL 6000 IU/0,6 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki  
Epoetin alfa HEXAL 7000 IU/0,7 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki  
Epoetin alfa HEXAL 8000 IU/0,8 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki  
Epoetin alfa HEXAL 9000 IU/0,9 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki  
Epoetin alfa HEXAL 10 000 IU/1 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki  
Epoetin alfa HEXAL 20 000 IU/0,5 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki  
Epoetin alfa HEXAL 30 000 IU/0,75 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki  
Epoetin alfa HEXAL 40 000 IU/1 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

### Epoetin alfa HEXAL 1000 IU/0,5 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Jedan ml otopine sadrži 2000 IU epoetina alfa\*, što odgovara 16,8 mikrograma po ml. Napunjena štrcaljka od 0,5 ml sadrži 1000 međunarodnih jedinica (IU), što odgovara 8,4 mikrograma epoetina alfa. \*

### Epoetin alfa HEXAL 2000 IU/1 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Jedan ml otopine sadrži 2000 IU epoetina alfa\*, što odgovara 16,8 mikrograma po ml. Napunjena štrcaljka od 1 ml sadrži 2000 međunarodnih jedinica (IU), što odgovara 16,8 mikrograma epoetina alfa. \*

### Epoetin alfa HEXAL 3000 IU/0,3 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Jedan ml otopine sadrži 10 000 IU epoetina alfa\*, što odgovara 84,0 mikrograma po ml. Napunjena štrcaljka od 0,3 ml sadrži 3000 međunarodnih jedinica (IU), što odgovara 25,2 mikrograma epoetina alfa. \*

### Epoetin alfa HEXAL 4000 IU/0,4 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Jedan ml otopine sadrži 10 000 IU epoetina alfa\*, što odgovara 84,0 mikrograma po ml. Napunjena štrcaljka od 0,4 ml sadrži 4000 međunarodnih jedinica (IU), što odgovara 33,6 mikrograma epoetina alfa. \*

### Epoetin alfa HEXAL 5000 IU/0,5 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Jedan ml otopine sadrži 10 000 IU epoetina alfa\*, što odgovara 84,0 mikrograma po ml. Napunjena štrcaljka od 0,5 ml sadrži 5000 međunarodnih jedinica (IU), što odgovara 42,0 mikrograma epoetina alfa. \*

### Epoetin alfa HEXAL 6000 IU/0,6 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Jedan ml otopine sadrži 10 000 IU epoetina alfa\*, što odgovara 84,0 mikrograma po ml. Napunjena štrcaljka od 0,6 ml sadrži 6000 međunarodnih jedinica (IU), što odgovara 50,4 mikrograma epoetina alfa. \*

### Epoetin alfa HEXAL 7000 IU/0,7 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Jedan ml otopine sadrži 10 000 IU epoetina alfa\*, što odgovara 84,0 mikrograma po ml. Napunjena štrcaljka od 0,7 ml sadrži 7000 međunarodnih jedinica (IU), što odgovara 58,8 mikrograma epoetina alfa. \*

#### Epoetin alfa HEXAL 8000 IU/0,8 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Jedan ml otopine sadrži 10 000 IU epoetina alfa\*, što odgovara 84,0 mikrograma po ml. Napunjena štrcaljka od 0,8 ml sadrži 8000 međunarodnih jedinica (IU), što odgovara 67,2 mikrograma epoetina alfa. \*

#### Epoetin alfa HEXAL 9000 IU/0,9 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Jedan ml otopine sadrži 10 000 IU epoetina alfa\*, što odgovara 84,0 mikrograma po ml. Napunjena štrcaljka od 0,9 ml sadrži 9000 međunarodnih jedinica (IU), što odgovara 75,6 mikrograma epoetina alfa. \*

#### Epoetin alfa HEXAL 10 000 IU/1 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Jedan ml otopine sadrži 10 000 IU epoetina alfa\*, što odgovara 84,0 mikrograma po ml. Napunjena štrcaljka od 1 ml sadrži 10 000 međunarodnih jedinica (IU), što odgovara 84,0 mikrograma epoetina alfa. \*

#### Epoetin alfa HEXAL 20 000 IU/0,5 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Jedan ml otopine sadrži 40 000 IU epoetina alfa\*, što odgovara 336,0 mikrograma po ml. Napunjena štrcaljka od 0,5 ml sadrži 20 000 međunarodnih jedinica (IU), što odgovara 168,0 mikrograma epoetina alfa. \*

#### Epoetin alfa HEXAL 30 000 IU/0,75 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Jedan ml otopine sadrži 40 000 IU epoetina alfa\*, što odgovara 336,0 mikrograma po ml. Napunjena štrcaljka od 0,75 ml sadrži 30 000 međunarodnih jedinica (IU), što odgovara 252,0 mikrograma epoetina alfa. \*

#### Epoetin alfa HEXAL 40 000 IU/1 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Jedan ml otopine sadrži 40 000 IU epoetina alfa\*, što odgovara 336,0 mikrograma po ml. Napunjena štrcaljka od 1 ml sadrži 40 000 međunarodnih jedinica (IU), što odgovara 336,0 mikrograma epoetina alfa. \*

\* Proizvedeno na stanicama ovarija kineskog hrčka (CHO) tehnologijom rekombinantne DNK.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

### **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki (injekcija)

Bistra, bezbojna otopina

### **4. KLINIČKI PODACI**

#### **4.1 Terapijske indikacije**

Epoetin alfa HEXAL je indiciran za liječenje simptomatske anemije povezane s kroničnim zatajenjem bubrega (KZB):

- u odraslih i djece u dobi od 1 do 18 godina na hemodijalizi te odraslih bolesnika na peritonealnoj dijalizi (vidjeti dio 4.4).
- u odraslih s insuficijencijom bubrega koji još nisu na dijalizi za liječenje teške anemije bubrežnog porijekla praćene kliničkim simptomima u bolesnika (vidjeti dio 4.4).

Epoetin alfa HEXAL je indiciran u odraslih koji primaju kemoterapiju zbog solidnih tumora, malignog limfoma ili multiplog mijeloma, te kod kojih postoji rizik od transfuzije prema procjeni njihovog općeg stanja (npr. kardiovaskularni status, anemija koja je prisutna na početku kemoterapije), za liječenje anemije i smanjenje potrebe za transfuzijom.

Epoetin alfa HEXAL je indiciran u odraslih u predonacijskom programu za povećanje količine autologne krvi. Lijek se smije davati samo bolesnicima s umjerenom anemijom (koncentracije hemoglobina [Hb] u rasponu između 10 i 13 g/dl [6,2-8,1 mmol/l], bez nedostatka željeza), ako postupci pohrane krvi nisu dostupni ili su nedostadni, kada je za planirani veliki elektivni kirurški zahvat potreban veliki volumen krvi (4 ili više jedinica krvi za žene ili 5 ili više jedinica za muškarce).

Epoetin alfa HEXAL je indiciran u odraslih koji nemaju nedostatak željeza prije velikog elektivnog ortopedskog kirurškog zahvata, za koje se smatra da imaju visoki rizik od komplikacija transfuzije, radi smanjenja izlaganja transfuzijama alogene krvi. Primjena mora biti ograničena na bolesnike s umjerenom anemijom (npr. koncentracije hemoglobina u rasponu između 10 i 13 g/dl ili 6,2 i 8,1 mmol/l) kojima nije dostupan program autologne predonacije i u kojih se očekuje umjereni gubitak krvi (900 do 1800 ml).

Epoetin alfa HEXAL je indiciran za liječenje simptomatske anemije (koncentracija hemoglobina  $\leq 10$  g/dl) u odraslih s primarnim mijelodisplastičnim sindromom (MDS) niskog ili srednjeg-1 rizika koji imaju niski serumski eritropoetin ( $< 200$  mU/ml).

## **4.2 Doziranje i način primjene**

Liječenje Epoetin alfa HEXALom mora se započeti pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju bolesnika s gore navedenim indikacijama.

### Doziranje

Potrebno je razmotriti sve druge uzroke anemije (nedostatak željeza, folata ili vitamina B<sub>12</sub>, trovanje aluminijem, infekcija ili upala, gubitak krvi, hemoliza i fibroza koštane srži bilo kojeg porijekla) i liječiti ih prije početka terapije epoetinom alfa te prije donošenja odluke o povećanju doze. Kako bi se osigurao optimalan odgovor na epoetin alfa, treba osigurati odgovarajuće zalihe željeza te, ako je potrebno, uvesti nadomjestak željeza (vidjeti dio 4.4).

### Liječenje simptomatske anemije u odraslih bolesnika s kroničnim zatajenjem bubrega

Simptomi anemije i njezine posljedice mogu se razlikovati ovisno o dobi, spolu i drugim istodobno prisutnim bolestima; neophodna je liječnička procjena kliničkog tijeka bolesti i stanja pojedinog bolesnika.

Preporučeni željeni raspon koncentracije hemoglobina je između 10 g/dl i 12 g/dl (6,2 i 7,5 mmol/l). Epoetin alfa HEXAL treba primjenjivati kako bi se hemoglobin povisio na razinu koja nije viša od 12 g/dl (7,5 mmol/l). Porast hemoglobina za više od 2 g/dl (1,25 mmol/l) tijekom razdoblja od četiri tjedna treba izbjegavati. Ako se to dogodi, treba prilagoditi dozu prema potrebi.

Zbog intraindividualne varijabilnosti među bolesnicima, povremeno se mogu opaziti individualne vrijednosti hemoglobina koje su iznad ili ispod željenog raspona koncentracije hemoglobina. Variranje vrijednosti hemoglobina treba kontrolirati prilagodbom doze, uzimajući u obzir raspon koncentracije hemoglobina od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Održavanje razine hemoglobina iznad 12 g/dl (7,5 mmol/l) treba izbjegavati. Ako razina hemoglobina raste za više od 2 g/dl (1,25 mmol/l) na mjesec ili ako razina hemoglobina kontinuirano prelazi 12 g/dl (7,5 mmol/l) smanjite dozu Epoetin alfa HEXALa za 25 %. Ako razina hemoglobina prijeđe 13 g/dl (8,1 mmol/l), prekinite terapiju sve dok razina hemoglobina ne padne ispod 12 g/dl (7,5 mmol/l) i potom ponovno uvedite terapiju Epoetin alfa HEXALom u dozi koja je 25 % manja od prethodne doze.

Bolesnike treba pažljivo pratiti kako bi se osigurala primjena najniže odobrene učinkovite doze Epoetin alfa HEXALa koja pruža odgovarajuću kontrolu anemije i simptoma anemije, uz istovremeno održavanje koncentracije hemoglobina ispod ili na 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Potreban je oprez pri povećavanju doza Epoetin alfa HEXALa u bolesnika s kroničnim zatajenjem bubrega. U bolesnika sa slabim odgovorom hemoglobina na Epoetin alfa HEXAL, potrebno je razmotriti druga moguća objašnjenja za slab odgovor (vidjeti dio 4.4 i 5.1).

Liječenje Epoetin alfa HEXALom podijeljeno je u dvije faze - fazu korekcije i fazu održavanja.

#### Odrasli bolesnici na hemodijalizi

U bolesnika na hemodijalizi u kojih je lako dostupan intravenski pristup, preferira se primjena intravenskim putem.

##### *Faza korekcije*

Početna doza je 50 IU/kg, 3 puta tjedno

Ako je potrebno, doza se može povećati ili smanjiti za 25 IU/kg (3 puta tjedno) dok se ne postigne željeni raspon koncentracije hemoglobina između 10 g/dl i 12 g/dl (6,2 i 7,5 mmol/l) (to treba učiniti u razmacima od najmanje četiri tjedna).

##### *Faza održavanja*

Preporučena ukupna tjedna doza je između 75 IU/kg i 300 IU/kg

Potrebno je učiniti odgovarajuću prilagodbu doze radi održavanja vrijednosti hemoglobina unutar željenog raspona koncentracije između 10 g/dl i 12 g/dl (6,2 i 7,5 mmol/l).

Bolesnicima s vrlo niskom početnom razinom hemoglobina (< 6 g/dl ili < 3,75 mmol/l) mogu biti potrebne više doze održavanja nego bolesnicima čija je početna anemija manje teška (> 8 g/dl ili > 5 mmol/l).

#### Odrasli bolesnici s insuficijencijom bubrega koji još nisu na dijalizi

Kada intavenski pristup nije lako dostupan, Epoetin alfa HEXAL se može primijeniti supkutano.

##### *Faza korekcije*

Početna doza od 50 IU/kg, 3 puta tjedno, nakon koje po potrebi slijedi postupno povećanje doze od po 25 IU/kg (3 puta tjedno) do postizanja željenog cilja (to treba učiniti u razmacima od najmanje četiri tjedna).

##### *Faza održavanja*

Tijekom faze održavanja Epoetin alfa HEXAL se može primjenjivati ili 3 puta tjedno, a u slučaju supkutane primjene jednom tjedno ili jednom svaka 2 tjedna.

Potrebno je napraviti odgovarajuću prilagodbu doze i intervala doziranja radi održavanja vrijednosti hemoglobina na željenoj razini: hemoglobin između 10 g/dl i 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l). Produljenje intervala doziranja može zahtijevati povišenje doze.

Maksimalna doza ne smije biti veća od 150 IU/kg 3 puta tjedno, 240 IU/kg (najviše do 20 000 IU) jednom tjedno, ili 480 IU/kg (najviše do 40 000 IU) jednom svaka 2 tjedna.

#### Odrasli bolesnici na peritonealnoj dijalizi

Kada intavenski pristup nije lako dostupan, Epoetin alfa HEXAL se može primijeniti supkutano.

### *Faza korekcije*

Početna doza je 50 IU/kg, 2 puta tjedno.

### *Faza održavanja*

Preporučena doza održavanja je između 25 IU/kg i 50 IU/kg 2 puta tjedno u 2 jednake injekcije. Potrebno je napraviti odgovarajuću prilagodbu doze radi održavanja vrijednosti hemoglobina na željenoj razini između 10 g/dl i 12 g/dl (6,2 i 7,5 mmol/l).

### Liječenje odraslih bolesnika s anemijom induciranom kemoterapijom

Simptomi anemije i njezine posljedice mogu se razlikovati ovisno o dobi, spolu i težini bolesti; neophodna je liječnička procjena kliničkog tijeka bolesti i stanja pojedinog bolesnika.

Epoetin alfa HEXAL treba primijeniti u bolesnika s anemijom (npr. koncentracija hemoglobina  $\leq 10$  g/dl (6,2 mmol/l)).

Početna doza je 150 IU/kg, supkutano, 3 puta tjedno.

Alternativno se Epoetin alfa HEXAL može primijeniti u početnoj dozi od 450 IU/kg supkutano jedanput tjedno.

Potrebno je napraviti odgovarajuću prilagodbu doze radi održavanja koncentracija hemoglobina unutar željenog raspona koncentracije između 10 g/dl i 12 g/dl (6,2 i 7,5 mmol/l).

Zbog intraindividualne varijabilnosti među bolesnicima, povremeno se mogu opaziti individualne koncentracije hemoglobina u bolesnika koje su iznad ili ispod željenog raspona koncentracije hemoglobina. Variranje vrijednosti hemoglobina treba kontrolirati prilagođavanjem doze, uzimajući u obzir željeni raspon koncentracije hemoglobina između 10 g/dl (6,2 mmol/l) i 12 g/dl (7,5 mmol/l). Održavanje koncentracije hemoglobina iznad 12 g/dl (7,5 mmol/l) treba izbjegavati; smjernice za odgovarajuću prilagodbu doze kada koncentracije hemoglobina prelaze 12 g/dl (7,5 mmol/l) opisane su u nastavku.

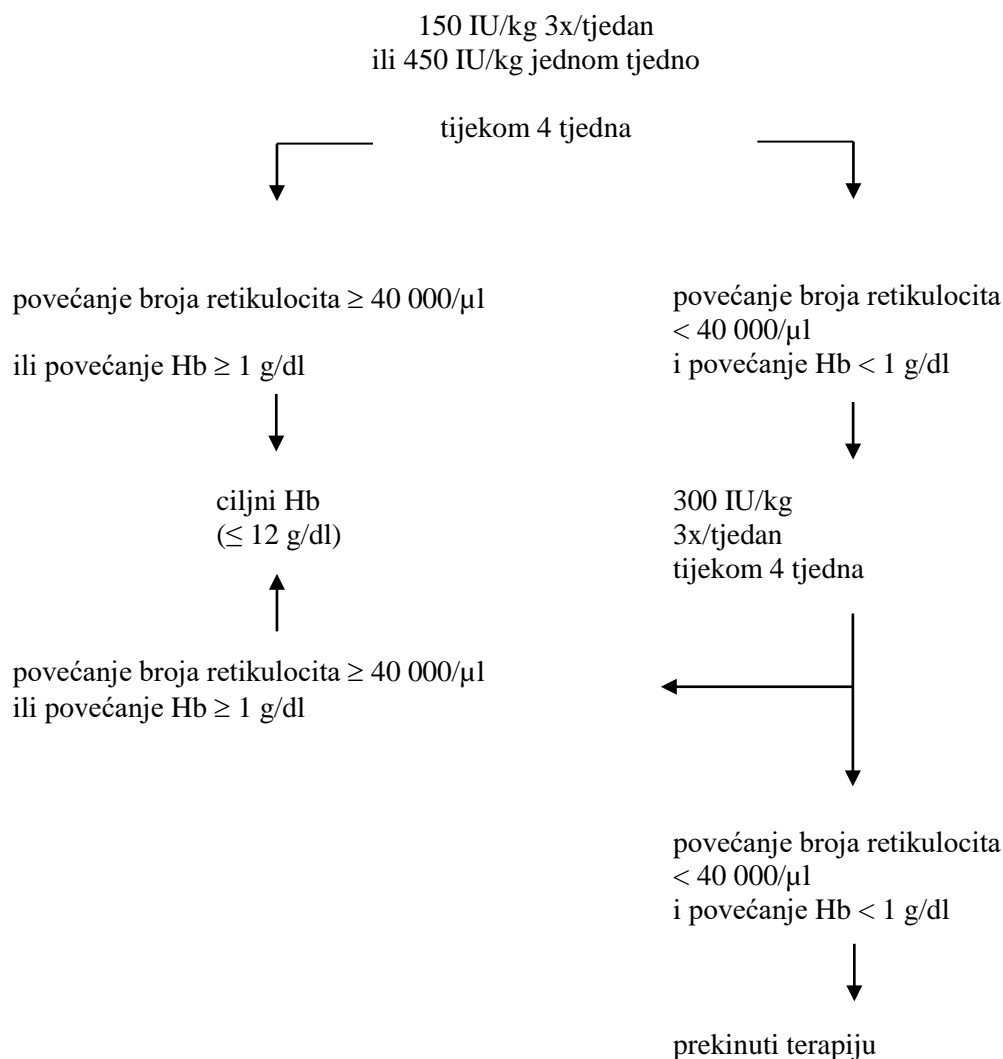
- Ako se koncentracija hemoglobina povećala za najmanje 1 g/dl (0,62 mmol/l) ili se broj retikulocita povećao za  $\geq 40\ 000$  stanica/ $\mu$ l iznad početne vrijednosti nakon 4 tjedna liječenja, dozu treba zadržati na 150 IU/kg 3 puta tjedno ili 450 IU/kg jednom tjedno.
- Ako je koncentracija hemoglobina povećana za  $< 1$  g/dl ( $< 0,62$  mmol/l) i broj retikulocita povećan za  $< 40\ 000$  stanica/ $\mu$ l iznad početne vrijednosti, dozu povisite na 300 IU/kg 3 puta tjedno. Ako se nakon dodatna 4 tjedna terapije dozom od 300 IU/kg 3 puta tjedno koncentracija hemoglobina povećala za  $\geq 1$  g/dl ( $\geq 0,62$  mmol/l) ili se broj retikulocita povećao za  $\geq 40\ 000$  stanica/ $\mu$ l, dozu treba zadržati na 300 IU/kg 3 puta tjedno.
- Ako se koncentracija hemoglobina povećala za  $< 1$  g/dl ( $< 0,62$  mmol/l) i broj retikulocita se povećao za  $< 40\ 000$  stanica/ $\mu$ l iznad početne vrijednosti, najvjerojatnije neće biti odgovora i liječenje treba prekinuti.

### Prilagodba doze radi održavanja koncentracije hemoglobina između 10 g/dl i 12 g/dl (6,2 i 7,5 mmol/l)

Ako se koncentracija hemoglobina povećava za više od 2 g/dl (1,25 mmol/l) na mjesec, ili koncentracija hemoglobina prijeđe 12 g/dl (7,5 mmol/l), smanjite dozu Epoetin alfa HEXALa za oko 25 do 50 %.

Ako koncentracija hemoglobina prelazi 13 g/dl (8,1 mmol/l), prekinite terapiju sve dok vrijednost ne padne ispod 12 g/dl (7,5 mmol/l) i zatim ponovno uvedite terapiju Epoetin alfa HEXALom u dozi koja je 25 % niža od prethodne.

Preporučeni raspored doziranja prikazan je u sljedećem dijagramu:



Bolesnike treba pažljivo pratiti kako bi se osigurala primjena najniže odobrene doze lijeka za stimulaciju eritropoeze (engl. erythropoiesis-stimulating agent, ESA) koja pruža odgovarajuću kontrolu simptoma anemije.

Terapiju epoetinom alfa treba nastaviti do mjesec dana nakon završetka kemoterapije.

#### Liječenje odraslih kirurških bolesnika u programu autologne predonacije

Blago anemične bolesnike (hematokrit od 33 do 39%) koji moraju pohraniti  $\geq 4$  jedinice krvi treba liječiti s 600 IU/kg Epoetin alfa HEXALa intravenski 2 puta tjedno tijekom 3 tjedna prije operacije. Epoetin alfa HEXAL treba primijeniti nakon završetka postupka donacije krvi.

#### Liječenje odraslih bolesnika predviđenih za veliki elektivni ortopedski kirurški zahvat

Preporučena doza Epoetin alfa HEXALa je 600 IU/kg, koja se primjenjuje supkutano svakog tjedna tijekom tri tjedna (dani -21, -14 i -7) prije kirurškog zahvata i na sam dan kirurškog zahvata (dan 0).

U slučajevima u kojima je iz medicinskih razloga potrebno skratiti razdoblje do kirurškog zahvata na manje od tri tjedna, treba supkutano primijeniti 300 IU/kg Epoetin alfa HEXALa dnevno tijekom 10 uzastopnih dana prije kirurškog zahvata, na sam dan kirurškog zahvata i tijekom četiri dana nakon kirurškog zahvata.

Ako tijekom predoperacijskog razdoblja razina hemoglobina postigne vrijednost od 15 g/dl (9,38 mmol/l) ili više, primjenu Epoetin alfa HEXALa treba prekinuti i više ne treba primijeniti dodatne doze.

#### Liječenje odraslih bolesnika s MDS-om niskog ili srednjeg-1 rizika

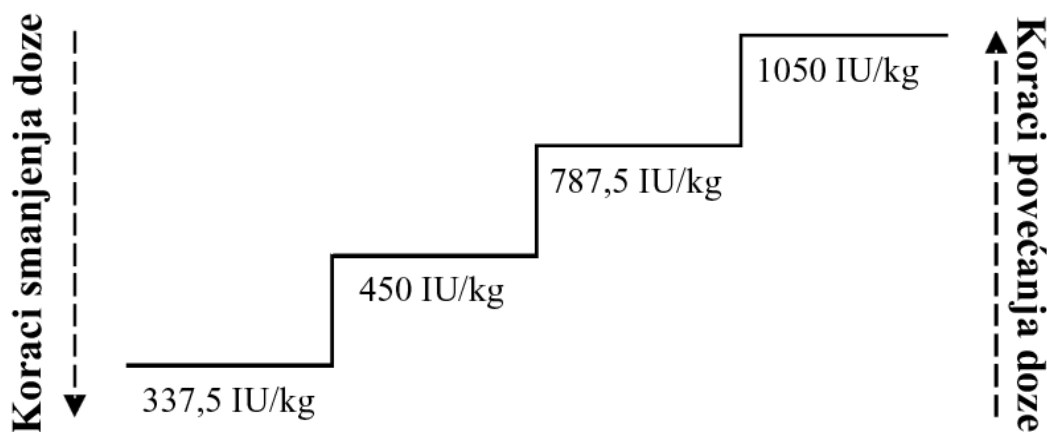
Lijek Epoetin alfa HEXAL treba primijeniti u bolesnika sa simptomatskom anemijom (npr. koncentracija hemoglobina  $\leq 10$  g/dl (6,2 mmol/l)).

Preporučena početna doza je Epoetin alfa HEXAL 450 IU/kg (maksimalna ukupna doza je 40 000 IU) primijenjena supkutano jednom svakog tjedna, s ne manje od 5 dana između doza.

Potrebno je na odgovarajući način prilagoditi dozu kako bi se održala koncentracija hemoglobina unutar ciljanog raspona 10 g/dl do 12 g/dl (6,2 do 7,5 mmol/l). Preporučuje se da se inicijalni eritroidni odgovor procjeni 8 do 12 tjedana nakon uvođenja liječenja. Povećanje i smanjenje doze mora se provoditi postepeno, po jedan korak u doziranju (pogledajte dijagram u nastavku). Koncentracija hemoglobina veća od 12 g/dl (7,5 mmol/l) treba se izbjegavati.

Povećanje doze: doza se ne smije povećavati iznad maksimalne doze od 1050 IU/kg (ukupna doza 80 000 IU) tjedno. Ako se u bolesnika izgubi odgovor ili koncentracija hemoglobina padne za  $\geq 1$  g/dl nakon smanjenja doze, dozu treba povećati za jedan korak u doziranju. Minimalno 4 tjedna treba proteći između povećanja doze.

Zadržavanje i smanjenje doze: primjenu epoetina alfa treba se obustaviti kada koncentracija hemoglobina prekorači 12 g/dl (7,5 mmol/l). Kada razina hemoglobina padne na  $< 11$  g/dl epoetin alfa se može ponovno početi primjenjivati uz dozu iz istog koraka u doziranju ili dozu iz jednog koraka niže, na temelju fizičke procjene. Smanjenje doze za jedan korak u doziranju treba se razmotriti u slučaju brzog povećanja hemoglobina ( $> 2$  g/dl unutar 4 tjedna).



Simptomi anemije i njezine posljedice mogu se razlikovati ovisno o dobi, spolu i drugim istodobno prisutnim bolestima; neophodna je liječnička procjena kliničkog tijeka bolesti i stanja pojedinog bolesnika.

#### Pedijatrijska populacija

##### Liječenje simptomatske anemije u bolesnika s kroničnim zatajenjem bubrega na hemodijalizi

Simptomi anemije i njezine posljedice mogu se razlikovati ovisno o dobi, spolu i drugim istodobno prisutnim bolestima; neophodna je liječnička procjena kliničkog tijeka bolesti i stanja pojedinog bolesnika.

U pedijatrijskih bolesnika preporučena je raspon koncentracije hemoglobina između 9,5 g/dl i 11 g/dl (5,9 i 6,8 mmol/l). Epoetin alfa HEXAL treba primjenjivati kako bi se razina hemoglobina povisila do



najviše 11 g/dl (6,8 mmol/l). Porast hemoglobina za više od 2 g/dl (1,25 mmol/l) tijekom razdoblja od četiri tjedna treba izbjegavati. Ako do njega dođe, potrebno je napraviti odgovarajuću prilagodbu doze kako je navedeno.

Bolesnike treba pažljivo pratiti kako bi se osigurala primjena najniže odobrene doze Epoetin alfa HEXALa koja pruža odgovarajuću kontrolu anemije i simptoma anemije.

Liječenje Epoetin alfa HEXALom podijeljeno je u dvije faze - fazu korekcije i fazu održavanja.

U pedijatrijskih bolesnika na hemodijalizi u kojih je lako dostupan intravenski pristup, preferira se primjena intravenskim putem.

#### *Faza korekcije*

Početna doza je 50 IU/kg intravenski, 3 puta tjedno.

Ako je potrebno, doza se može povećati ili smanjiti za 25 IU/kg (3 puta tjedno) dok se ne postigne željeni raspon koncentracije hemoglobina između 9,5 g/dl i 11 g/dl (5,9 i 6,8 mmol/l) (to treba učiniti u razmacima od najmanje četiri tjedna).

#### *Faza održavanja*

Potrebno je učiniti odgovarajuću prilagodbu doze radi održavanja vrijednosti hemoglobina unutar željenog raspona koncentracije između 9,5 g/dl i 11 g/dl (5,9 i 6,8 mmol/l).

Općenito, djeca težine manje od 30 kg trebaju više doze održavanja nego djeca težine veće od 30 kg i odrasli.

Pedijatrijskim bolesnicima čije su početne vrijednosti hemoglobina vrlo niske (< 6,8 g/dl ili < 4,25 mmol/l) mogu biti potrebne više doze održavanja nego bolesnicima čija je početna vrijednost hemoglobina viša (> 6,8 g/dl ili > 4,25 mmol/l).

#### *Anemija u bolesnika s kroničnim zatajenjem bubrega prije započinjanja dijalize ili na peritonealnoj dijalizi*

Sigurnost i djelotvornost epoetina alfa u bolesnika s kroničnim zatajenjem bubrega i anemijom prije započinjanja dijalize ili na peritonealnoj dijalizi nisu ustanovljene. Trenutno dostupni podaci za supkutanu primjenu epoetina alfa u ovim populacijama opisani su u dijelu 5.1, međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

#### *Liječenje pedijatrijskih bolesnika s anemijom induciranom kemoterapijom*

Sigurnost i djelotvornost epoetina alfa u pedijatrijskih bolesnika na kemoterapiji nisu ustanovljene (vidjeti dio 5.1).

#### *Liječenje pedijatrijskih kirurških bolesnika u programu autologne predonacije*

Sigurnost i djelotvornost epoetina alfa u pedijatrijskih bolesnika nisu ustanovljene. Nema podataka o primjeni u djece.

#### *Liječenje pedijatrijskih bolesnika predviđenih za veliki elektivni ortopedski kirurški zahvat*

Sigurnost i djelotvornost epoetina alfa u pedijatrijskih bolesnika nisu ustanovljene. Nema podataka o primjeni u djece.

#### Način primjene

Potreban je oprez pri rukovanju ili primjeni lijeka.

Prije primjene, ostavite štrcaljku Epoetin alfa HEXALa izvan hladnjaka dok ne postigne sobnu temperaturu. Za to je obično potrebno između 15 i 30 minuta.

Kao i kod svih drugih lijekova koji se injiciraju, provjerite da otopina ne sadrži čestice i da nije promijenila boju. Epoetin alfa HEXAL je sterilan lijek, ali ne sadrži konzervanse i namijenjen je samo za jednokratnu primjenu. Primijenite potrebnu količinu.

Liječenje simptomatske anemije u odraslih bolesnika s kroničnim zatajenjem bubrega

U bolesnika s kroničnim zatajenjem bubrega u kojih je rutinski dostupan intravenski pristup (bolesnici na hemodijalizi) preferira se primjena lijeka Epoetin alfa HEXAL intravenskim putem.

Kada intravenski pristup nije lako dostupan (bolesnici koji još nisu na dijalizi i bolesnici na peritonealnoj dijalizi), Epoetin alfa HEXAL se može primijeniti supkutanom injekcijom.

Liječenje odraslih bolesnika s anemijom induciranom kemoterapijom

Epoetin alfa HEXAL treba primijeniti kao supkutanu injekciju.

Liječenje odraslih kirurških bolesnika u programu autologne predonacije

Epoetin alfa HEXAL treba primjenjivati intravenskim putem.

Liječenje odraslih bolesnika predviđenih za veliki elektivni ortopedski kirurški zahvat

Epoetin alfa HEXAL treba primijeniti kao supkutanu injekciju.

Liječenje odraslih bolesnika s MDS-om niskog ili srednjeg-1 rizika

Epoetin alfa HEXAL treba primijeniti kao supkutanu injekciju.

Liječenje simptomatske anemije u pedijatrijskih bolesnika s kroničnim zatajenjem bubrega na hemodijalizi

U pedijatrijskih bolesnika s kroničnim zatajenjem bubrega u kojih je rutinski dostupan intravenski pristup (bolesnici na hemodijalizi) preferira se primjena lijeka Epoetin alfa HEXAL intravenskim putem.

Intravenska primjena

Primjenjivati tijekom najmanje jedne do pet minuta, ovisno o ukupnoj dozi. Bolesnicima na hemodijalizi može se dati bolus injekcija tijekom samog postupka dijalize putem odgovarajućeg venskog porta na liniji za dijalizu. Alternativno, injekcija se može dati na kraju postupka dijalize putem sustava igle za fistulu, nakon čega treba dati 10 ml izotonične otopine natrijevog klorida radi ispiranja sustava i osiguranja optimalnog ulaska lijeka u cirkulaciju (vidjeti Doziranje, „Odrasli bolesnici na hemodijalizi“).

U bolesnika koji na liječenje reagiraju simptomima „nalik gripi” preferira se sporija primjena (vidjeti dio 4.8).

Nemojte primjenjivati Epoetin alfa HEXAL intravenskom infuzijom ili zajedno s otopinom drugog lijeka (vidjeti dio 6.6 za dodatne informacije).

Supkutana primjena

Maksimalni volumen od 1 ml po jednom mjestu injiciranja se u pravilu ne smije prekoračiti. U slučaju većeg volumena, potrebno je odabrati više od jednog mjesta za primjenu injekcije.

Injekcije se trebaju dati u područje udova ili prednje trbušne stijenke.

U situacijama u kojima liječnik ustanovi da bolesnik ili osoba koja se brine o bolesniku može sigurno i učinkovito primijeniti Epoetin alfa HEXAL supkutano, potrebno je dati upute o ispravnom doziranju i primjeni.

Prstenovi s mjernim oznakama

Na štrcaljki su otisnuti prstenovi s mjernim oznakama kako bi se omogućila primjena dijela doze (vidjeti dio 6.6). Međutim, lijek je namijenjen samo za jednokratnu primjenu. Jednom štrcaljkom smije se primijeniti samo jedna doza lijeka Epoetin alfa HEXAL.

„Upute za samostalnu primjenu injekcije Epoetin alfa HEXAL” mogu se pronaći na kraju upute o lijeku.

### 4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Bolesnici koji razviju izoliranu aplaziju crvene loze (engl. *pure red cell aplasia*, PRCA) nakon liječenja bilo kojim eritropoetinom ne smiju primiti Epoetin alfa HEXAL ili bilo koji drugi eritropoetin (vidjeti dio 4.4).
- Nekomolirana hipertenzija.
- Sve kontraindikacije vezane uz programe autologne predonacije krvi moraju se poštovati u bolesnika koji primaju Epoetin alfa HEXAL.

Primjena Epoetin alfa HEXALa u bolesnika u kojih se planira veliki elektivni ortopedski kirurški zahvat i koji ne sudjeluju u programu autologne predonacije krvi je kontraindicirana ako imaju tešku bolest koronarnih arterija, perifernih arterija, karotida ili cerebralnu vaskularnu bolest, uključujući bolesnike s nedavnim infarktom miokarda ili cerebrovaskularnim incidentom.

- Kirurški bolesnici koji iz bilo kojeg razloga ne mogu primiti odgovarajuću antitrombotičku profilaksu.

### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

#### Općenito

U svih bolesnika koji primaju epoetin alfa treba pažljivo pratiti krvni tlak i po potrebi ga kontrolirati. Epoetin alfa treba primjenjivati s oprezom kod neliječene, neadekvatno liječene ili loše kontrolirane hipertenzije. Možda će biti potrebno dodati ili pojačati antihipertenzivnu terapiju. Ako se krvni tlak ne može kontrolirati, liječenje epoetinom alfa treba prekinuti.

Hipertenzivne krize s encefalopatijom i napadajima, koje su zahtijevale hitnu liječničku pomoć i intenzivno liječenje, nastale su i tijekom liječenja epoetinom alfa u bolesnika s prethodno normalnim ili niskim krvnim tlakom. Osobitu pažnju treba posvetiti iznenadnim probadajućim glavoboljama nalik migreni kao mogućem znaku upozorenja (vidjeti dio 4.8).

Epoetin alfa treba primijeniti s oprezom u bolesnika s epilepsijom, napadajima u anamnezi ili zdravstvenim stanjima povezanim s predispozicijom za napadaje, kao što su infekcije SZS-a i metastaze u mozgu.

Epoetin alfa treba primijeniti s oprezom u bolesnika s kroničnim zatajenjem jetre. Sigurnost epoetina alfa u bolesnika s poremećajem funkcije jetre nije ustanovljena.

Opažena je povećana incidencija trombotskih vaskularnih događaja (TVD) u bolesnika koji primaju lijekove za stimulaciju eritropoeze (vidjeti dio 4.8). Oni obuhvaćaju vensku i arterijsku trombozu i emboliju (uključujući pojedine slučajeve sa smrtnim ishodom), kao što su duboka venska tromboza, plućna embolija, tromboza retinalne vene i infarkt miokarda. Pored toga, prijavljeni su cerebrovaskularni incidenti (uključujući moždani udar, moždano krvarenje i tranzitorne ishemijske atake).

Zabilježeni rizik od ovih TVD-ova treba pažljivo procijeniti u odnosu na koristi koje se mogu dobiti od liječenja epoetinom alfa, osobito u bolesnika s već prisutnim čimbenicima rizika za TVD, uključujući pretilost i TVD-i u anamnezi (npr. duboka venska tromboza, plućna embolija ili cerebralni vaskularni incident).

U svih bolesnika treba pažljivo pratiti razinu hemoglobina zbog potencijalno povećanog rizika od tromboembolijskih događaja i smrtnih ishoda kada liječeni bolesnici imaju razinu hemoglobina iznad raspona koncentracije u indikaciji za primjenu lijeka.

Za vrijeme liječenja epoetinom alfa može doći do umjerenog, o dozi ovisnog povećanja broja trombocita unutar normalnog raspona vrijednosti. To se povlači s nastavkom liječenja. Pored toga, zabilježena je i trombocitemija iznad normalnog raspona. Preporučuje se redovito praćenje broja trombocita tijekom prvih 8 tjedana terapije.

Potrebno je razmotriti sve druge uzroke anemije (nedostatak željeza, folata ili vitamina B<sub>12</sub>, trovanje aluminijem, infekcija ili upala, gubitak krvi, hemoliza i fibroza koštane srži bilo kojeg porijekla) i liječiti ih prije početka terapije epoetinom alfa te prije donošenja odluke o povećanju doze. U većini slučajeva vrijednosti feritina u serumu opadaju simultano s povišenjem hematokrita. Kako bi se osigurao optimalan odgovor na epoetin alfa, treba osigurati odgovarajuće zalihe željeza te, ako je potrebno, uvesti nadomjestak željeza (vidjeti dio 4.2):

- Za bolesnike s kroničnim zatajenjem bubrega preporučuje se nadoknada željeza, (elementarno željezo, 200 do 300 mg/dan peroralno za odrasle i 100 do 200 mg/dan peroralno za pedijatrijske bolesnike) ako su razine feritina u serumu manje od 100 ng/ml.
- Za onkološke bolesnike preporučuje se nadoknada željeza (elementarno željezo, 200 do 300 mg/dan peroralno) ako je zasićenost transferina manja od 20 %.
- Za bolesnike u programu autologne predonacije, nadoknada željeza (elementarno željezo, 200 mg/dan peroralno) treba se primijeniti nekoliko tjedana prije početka autologne pohrane kako bi se postigle velike zalihe željeza prije početka i tijekom terapije epoetinom alfa.
- U odraslih bolesnika predviđenih za veliki elektivni ortopedski kirurški zahvat, nadoknada željeza (elementarno željezo, 200 mg/dan peroralno) treba se primijeniti tijekom trajanja terapije epoetinom alfa. Ako je moguće, nadoknadu željeza treba započeti prije početka terapije epoetinom alfa kako bi se osigurale odgovarajuće zalihe željeza.

Vrlo rijetko je opažen nastanak ili pogoršanje porfirije u bolesnika liječenih epoetinom alfa. Epoetin alfa treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s porfirijom.

Prijavljene su teške kožne nuspojave (SCAR), uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) i toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN), povezane s liječenjem epoetinom, koje mogu biti opasne po život ili smrtonosne. Teži su slučajevi zabilježeni kod primjene epoetina dugog djelovanja.

U trenutku propisivanja lijeka bolesnike je potrebno savjetovati o znakovima i simptomima te pomno pratiti imaju li kožne reakcije. U slučaju pojavljivanja znakova i simptoma koji upućuju na te reakcije, potrebno je odmah prekinuti primjenu Epoetin alfa HEXALa i razmisliti o zamjenskom liječenju.

U slučaju da se zbog primjene Epoetin alfa HEXALa u bolesnika pojave teške kožne reakcije kao što su Stevens-Johnsonov sindrom ili toksična epidermalna nekroliza, ni u jednom trenutku ne smije se ponovno započeti liječenje tog bolesnika lijekom Epoetin alfa HEXAL.

Radi poboljšanja sljedivosti lijekova za stimulaciju eritropoeze, u medicinskoj dokumentaciji bolesnika treba pažljivo zabilježiti (ili navesti) zaštićeni naziv i broj serije primijenjenog lijeka za stimulaciju eritropoeze.

Bolesnicima se jedan lijek za stimulaciju eritropoeze smije zamijeniti drugim samo uz odgovarajući nadzor.

#### Izolirana aplazija crvene loze (engl. PRCA)

Izolirana aplazija crvene loze posredovana protutijelima prijavljena je nakon više mjeseci ili godina liječenja epoetinom alfa. Slučajevi su prijavljeni i u bolesnika s hepatitisom C liječenih interferonom

i ribavirinom, kod istodobne primjene lijekova za stimulaciju eritropoeze. Epoetin alfa nije odobren za liječenje anemije povezane s hepatitisom C.

U bolesnika u kojih se iznenada razvije nedostatak djelotvornosti, definirane sniženjem vrijednosti hemoglobina (1 do 2 g/dl ili 0,62 do 1,25 mmol/l na mjesec) uz povećanu potrebu za transfuzijama, potrebno je odrediti broj retikulocita i ispitati tipične uzroke izostanka odgovora (npr. nedostatak željeza, folata ili vitamina B<sub>12</sub>, intoksikacija aluminijem, infekcija ili upala, gubitak krvi, hemoliza i fibroza koštane srži bilo kojeg porijekla).

Kod paradoksalnog sniženja hemoglobina i razvoja teške anemije povezane s niskim brojem retikulocita treba odmah prekinuti liječenje epoetinom alfa i provesti testiranje na antieritropoetinska protutijela. Potrebno je razmotriti i pretragu koštane srži zbog dijagnoze izolirane aplazije crvene loze.

Ne smije se započeti terapija niti jednim drugim lijekom za stimulaciju eritropoeze zbog rizika od ukrižene reakcije.

### Liječenje simptomatske anemije u odraslih i pedijatrijskih bolesnika s kroničnim zatajenjem bubrega

Bolesnicima s kroničnim zatajenjem bubrega koji se liječe epoetinom alfa potrebno je redovito mjeriti razinu hemoglobina sve dok se ne postigne stabilna razina, te povremeno nakon toga.

U bolesnika s kroničnim zatajenjem bubrega brzina porasta hemoglobina treba iznositi približno 1 g/dl (0,62 mmol/l) na mjesec i ne smije biti veća od 2 g/dl (1,25 mmol/l) na mjesec, kako bi se minimalizirali rizici od povišenja hipertenzije.

U bolesnika s kroničnim zatajenjem bubrega, održavana koncentracija hemoglobina ne smije prekoračiti gornju granicu raspona koncentracije hemoglobina kao što je preporučeno u dijelu 4.2. U kliničkim ispitivanjima je opažen povećani rizik od smrti i ozbiljnih kardiovaskularnih događaja kada su primjenjivani lijekovi za stimulaciju eritropoeze za postizanje vrijednosti koncentracije hemoglobina veće od 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrolirana klinička ispitivanja nisu pokazala značajne koristi koje bi se mogle pripisati primjeni epoetina kada se koncentracija hemoglobina povećala iznad razine neophodne za kontrolu simptoma anemije i izbjegavanje transfuzije krvi.

Potreban je oprez pri povećavanju doza Epoetin alfa HEXALa u bolesnika s kroničnim zatajenjem bubrega, budući da visoke kumulativne doze epoetina mogu biti povezane s povećanim rizikom od smrtnosti, ozbiljnih kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih događaja. U bolesnika sa slabim odgovorom hemoglobina na epoetine, potrebno je razmotriti druga moguća objašnjenja za slab odgovor (vidjeti dio 4.2 i 5.1).

Bolesnici s kroničnim zatajenjem bubrega liječeni epoetinom alfa supkutanim putem trebaju se redovito pratiti radi gubitka djelotvornosti, definiranim kao odsustvo ili smanjenje odgovora na liječenje epoetinom alfa u bolesnika koji su prethodno odgovarali na takvu terapiju. To je karakterizirano nepekudnim sniženjem hemoglobina, usprkos povećanju doze epoetina alfa (vidjeti dio 4.8).

Neki bolesnici s dužim intervalima doziranja (duljim od jedanput tjedno) epoetina alfa možda neće moći održati odgovarajuće razine hemoglobina (vidjeti dio 5.1) i mogu zahtijevati povišenje doze epoetina alfa. Potrebno je redovito nadzirati razine hemoglobina.

U bolesnika na hemodijalizi pojavila se tromboza arteriovenskog spoja, osobito u onih koji su bili skloni hipotenziji ili su imali komplikacije arteriovenske fistule (npr. stenoze, aneurizme itd.). U ovih bolesnika se preporučuje rana revizija arteriovenskog spoja i profilaksa tromboze, na primjer, primjenom acetilsalicilatne kiseline.

Hiperkalemija je opažena u izoliranim slučajevima, iako nije ustanovljena uzročna povezanost.

U bolesnika s kroničnim zatajenjem bubrega treba pratiti serumske elektrolite. Ako se otkrije da je

razina kalija u serumu povišena ili da raste, tada uz odgovarajuće liječenje hiperkalemije treba razmotriti prekid primjene epoetina alfa sve dok se ne korigira razina kalija u serumu.

Zbog povišenja hematokrita za vrijeme terapije epoetinom alfa često je potrebno povisiti dozu heparina tijekom hemodijalize. Ako heparinizacija nije optimalna, moguća je okluzija sustava za dijalizu.

Na osnovi do sada dostupnih podataka, korekcija anemije epoetinom alfa u odraslih bolesnika s insuficijencijom bubrega koji još nisu podvrgnuti dijalizi ne ubrzava napredovanje insuficijencije bubrega.

#### Liječenje bolesnika s anemijom induciranom kemoterapijom

Onkološkim bolesnicima koji se liječe epoetinom alfa potrebno je redovito mjeriti razinu hemoglobina sve dok ne postignu stabilnu razinu, te povremeno nakon toga.

Epoetini su faktori rasta koji primarno stimuliraju stvaranje crvenih krvnih stanica. Eritropoetinski receptori mogu biti izraženi na površini različitih tumorskih stanica. Kao i kod svih faktora rasta, postoji bojazan da bi epoetini mogli stimulirati rast tumora. Uloga lijekova za stimulaciju eritropoeze u progresiji tumora ili smanjenom preživljenju bez progresije bolesti ne može se isključiti. U kontroliranim kliničkim ispitivanjima, primjena epoetina alfa i drugih lijekova za stimulaciju eritropoeze bila je povezana sa smanjenom lokoregionalnom kontrolom tumora ili smanjenim ukupnim preživljenjem:

- smanjena lokoregionalna kontrola u bolesnika s uznapredovalim rakom glave i vrata koji su bili liječeni zračenjem, kada se primjenjivao s ciljem postizanja vrijednosti koncentracije hemoglobina veće od 14 g/dl (8,7 mmol/l),
- skraćeno ukupno preživljenje i povećan broj smrtnih slučajeva koji su se mogli pripisati napredovanju bolesti nakon 4 mjeseca u bolesnika s metastatskim rakom dojke koje su primale kemoterapiju, kada se primjenjivao s ciljem postizanja raspona koncentracije hemoglobina od 12 do 14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l),
- povećan rizik od smrti, kada se primjenjivao s ciljem postizanja vrijednosti koncentracije hemoglobina od 12 g/dl (7,5 mmol/l) u bolesnika s aktivnom malignom bolešću koji nisu primali ni kemoterapiju niti terapiju zračenjem. Lijekovi za stimulaciju eritropoeze nisu indicirani za primjenu u ovoj populaciji bolesnika,
- opaženo 9 %-tno povećanje rizika za progresiju bolesti ili smrt u skupini liječenoj epoetinom alfa plus standardna terapija iz primarne analize i rizik povećan za 15 % koji se statistički ne može isključiti u bolesnika s metastatskim rakom dojke koje su primale kemoterapiju, kada se primjenjivao s ciljem postizanja raspona koncentracije hemoglobina od 10 do 12 g/dl (6,2 do 7,5 mmol/l).

S obzirom na gore navedeno, u nekim kliničkim situacijama, transfuziji krvi treba dati prednost u liječenju anemije u bolesnika s rakom. Odluku o primjeni liječenja rekombinantnim eritropoetinom treba temeljiti na procjeni omjera koristi i rizika uz sudjelovanje pojedinog bolesnika, a treba uzeti u obzir i specifični klinički kontekst. Čimbenici koje treba razmotriti u ovoj procjeni uključuju vrstu i stadij tumora; stupanj anemije; očekivano trajanje života; okolinu u kojoj se bolesnik liječi; i želje bolesnika (vidjeti dio 5.1).

Kada se procjenjuje je li terapija epoetinom alfa prikladna (bolesnik u kojeg postoji rizik od primanja transfuzije) u onkoloških bolesnika koji primaju kemoterapiju, treba uzeti u obzir vremenski razmak od 2 do 3 tjedna između primjene lijekova za stimulaciju eritropoeze i pojave crvenih krvnih stanica induciranih eritropoetinom.

## Kirurški bolesnici u programima autologne predonacije

Neophodno je pridržavanje svih posebnih upozorenja i posebnih mjera opreza koje se odnose na programe autologne predonacije, osobito rutinske nadoknade volumena.

## Bolesnici u kojih se planira veliki elektivni ortopedski kirurški zahvat

U perioperacijskom okruženju uvijek treba primjenjivati dobru praksu postupanja s krvlju.

Bolesnici u kojih se u kojih se planira veliki elektivni ortopedski kirurški zahvat trebaju primiti odgovarajuću antitrombotsku profilaksu, jer u kirurških bolesnika mogu nastupiti trombotski i vaskularni događaji, osobito u onih s podležecom kardiovaskularnom bolešću. Pored toga, potreban je poseban oprez u bolesnika s predispozicijom za razvoj DVT-a. Štoviše, u bolesnika s početnom vrijednošću hemoglobina > 13 g/dl (> 8,1 mmol/l), ne može se isključiti mogućnost povezanosti liječenja epoetinom alfa s povećanim rizikom od postoperativnih trombotskih/vaskularnih događaja. Zbog toga se epoetin alfa ne smije primjenjivati u bolesnika s početnom vrijednošću hemoglobina > 13 g/dl (> 8,1 mmol/l).

## Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po napunjenoj štrcaljki, tj. zanemarive količine natrija.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Ne postoje dokazi koji ukazuju na to da liječenje epoetinom alfa mijenja metabolizam drugih lijekova. Lijekovi koji smanjuju eritropoezu mogu smanjiti odgovor na epoetin alfa.

Budući da se ciklosporin veže na crvene krvne stanice, postoji mogućnost interakcije lijekova. Ako se epoetin alfa daje istodobno s ciklosporinom, treba nadzirati razine ciklosporina u krvi i prilagoditi dozu ciklosporina prema rastu hematokrita.

Ne postoje dokazi koji ukazuju na interakciju između epoetina alfa i čimbenika stimulacije granulocitnih kolonija (G-CSF) ili čimbenika stimulacije granulocitnih i makrofagnih kolonija (GM-CSF) s obzirom na hematološku diferencijaciju ili proliferaciju uzoraka biopsije tumora *in vitro*.

U odraslih bolesnica s metastatskim rakom dojke, istovremena supkutana primjena 40 000 IU/ml epoetina alfa sa 6 mg/kg trastuzumaba nije utjecala na farmakokinetiku trastuzumaba.

### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni epoetina alfa u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Posljedično, epoetin alfa treba primjenjivati u trudnoći samo ako je moguća korist veća od mogućeg rizika za fetus. Primjena epoetina alfa se ne preporučuje u trudnih kirurških bolesnica koje sudjeluju u programu predonacije autologne krvi.

#### Dojenje

Nije poznato izlučuje li se egzogeni epoetin alfa u majčino mlijeko. Epoetin alfa u dojilja treba primjenjivati s oprezom. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja epoetinom alfa uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja epoetinom alfa za ženu.

Primjena epoetina alfa se ne preporučuje u kirurških bolesnica koje doje i sudjeluju u programu predonacije autologne krvi.

## Plodnost

Nema ispitivanja u kojima se procjenjivao mogući utjecaj epoetina alfa na plodnost u muškaraca i žena.

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Nisu provedena ispitivanja utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Epoetin alfa HEXAL ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

### **4.8 Nuspojave**

#### Sažetak sigurnosnog profila

Najčešća nuspojava na lijek tijekom liječenja epoetinom alfa je o dozi ovisno povišenje krvnog tlaka ili pogoršanje postojeće hipertenzije. Neophodno je praćenje krvnog tlaka, osobito na početku terapije (vidjeti dio 4.4).

Nuspojave čije je pojavljivanje najčešće opaženo u kliničkim ispitivanjima epoetina alfa su proljev, mučnina, povraćanje, pireksija i glavobolja. Bolest nalik gripi može se javiti osobito na početku liječenja.

Kongestija dišnih puteva koja uključuje događaje kongestije gornjih dišnih puteva, nazalnu kongestiju i nazofaringitis zabilježena je u ispitivanjima s produljenim intervalom doziranja u odraslih bolesnika s insuficijencijom bubrega koji još nisu počeli s dijalizom.

Opažena je povećana incidencija trombotskih vaskularnih događaja (TVD) u bolesnika koji primaju lijekove za stimulaciju eritropoeze (vidjeti dio 4.4).

#### Tablični prikaz nuspojava

Od ukupno 3417 ispitanika u 25 randomizirana, dvostruko slijepa ispitivanja kontrolirana placebom ili standardnom terapijom, opći sigurnosni profil epoetina alfa procijenjen je u 2094 ispitanika s anemijom. Uključeno je 228 ispitanika s kroničnim zatajenjem bubrega (KZB) liječenih epoetinom alfa u 4 ispitivanja kroničnog zatajenja bubrega (2 ispitivanja na ispitanicima prije dijalize [N = 131 izložen ispitanik s KZB] i 2 na ispitanicima na dijalizi [N = 97 izloženih ispitanika s KZB]); 1404 izložena ispitanika s rakom u 16 ispitivanja anemije zbog kemoterapije; 147 izloženih ispitanika u 2 ispitivanja doniranja autologne krvi; 213 izloženih ispitanika u 1 ispitivanju u perioperacijskom razdoblju i 102 izložena ispitanika u 2 ispitivanja MDS-a. Nuspojave koje je prijavilo  $\geq 1\%$  ispitanika liječenih epoetinom alfa u tim ispitivanjima navedene su u tablici ispod.

Procjena učestalosti: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\,000$  i  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10\,000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

<b>Klasifikacija organskih sustava prema MedDRA-i</b>	<b>Nuspojava (preporučeni pojam)</b>	<b>Učestalost</b>
Poremećaji krvi i limfnog sustava	izolirana aplazija crvene krvne loze <sup>3</sup> , trombocitemija	rijetko
Poremećaji metabolizma i prehrane	hiperkalijemija <sup>1</sup>	manje često
Poremećaji imunološkog sustava	preosjetljivost <sup>3</sup>	manje često
	anafilaktička reakcija <sup>3</sup>	rijetko
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	često
	konvulzije	manje često
Krvožilni poremećaji	hipertenzija, venska i arterijska tromboza <sup>2</sup>	često
	hipertenzivna kriza <sup>3</sup>	nepoznato
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	kašalj	često
	kongestija dišnog sustava	manje često



Klasifikacija organskih sustava prema MedDRA-i	Nuspojava (preporučeni pojam)	Učestalost
Poremećaji probavnog sustava	proljev, mučnina, povraćanje	vrlo često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip	često
	urtikarija <sup>3</sup>	manje često
	angioneurotski edem <sup>3</sup>	nepoznato
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	artralgija, bol u kostima, mialgija, bol u udovima	često
Prirođeni, obiteljski i genetski poremećaji	akutna porfirija <sup>3</sup>	rijetko
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	pireksija	vrlo često
	zimica, bolest nalik gripi, reakcija na mjestu injekcije, periferni edemi	često
	nedjelotvornost lijeka <sup>3</sup>	nepoznato
Pretrage	pozitivna anti-eritropoetinska protutijela	rijetko
<sup>1</sup> Često u dijaliziranih <sup>2</sup> Uključuje arterijske i venske događaje sa smrtnim ishodom i bez njega, kao što su duboka venska tromboza, plućna embolija, tromboza retinalne vene, arterijska tromboza (uključujući infarkt miokarda), cerebrovaskularni incidenti (uključujući moždani udar i moždano krvarenje), tranzitorne ishemijske atake i tromboza arteriovenskog spoja (uključujući opremu za dijalizu) te tromboza u aneurizmama arteriovenskog spoja <sup>3</sup> Opisano u odlomku ispod i/ili u dijelu 4.4		

#### Opis odabranih nuspojava

Prijavljene su reakcije preosjetljivosti, uključujući slučajeve osipa (uključujući urtikariju), anafilaktičke reakcije i angioneurotskog edema (vidjeti dio 4.4).

Hipertenzivne krize s encefalopatijom i napadajima, koje su zahtijevale brzu liječničku pomoć i intenzivno liječenje, nastale su i tijekom liječenja epoetinom alfa u bolesnika s prethodno normalnim ili niskim krvnim tlakom. Osobitu pažnju treba posvetiti iznenadnim probadajućim glavoboljama nalik migreni kao mogućem znaku upozorenja (vidjeti dio 4.4).

Prijavljene su teške kožne nuspojave (SCAR), uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) i toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN), povezane s liječenjem epoetinom, koje mogu biti opasne po život ili smrtonosne (vidjeti dio 4.4.).

Izolirana aplazija crvene loze posredovana protutijelima zabilježena je vrlo rijetko u < 1/10 000 slučajeva po bolesnik-godini nakon više mjeseci ili godina liječenja epoetinom alfa (vidjeti dio 4.4). Više slučajeva prijavljeno je uz supkutani put primjene nego uz intravenski put.

#### Odrasli bolesnici s MDS-om niskog ili srednjeg-1 rizika

U randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom, multicentričnom ispitivanju 4 (4,7 %) kod ispitanika je došlo do TVD-a (iznenadna smrt, ishemijski moždani udar, embolija i flebitis). Svi TVD-i javili su se u skupini liječenoj epoetinom alfa te u prva 24 tjedna ispitivanja. Tri su slučaja potvrđeni TVD-i, a u preostalom slučaju (iznenadna smrt) tromboembolijski događaj nije potvrđen. Dva su ispitanika imala značajne faktore rizika (fibrilacija atriya, zatajenje srca i tromboflebitis).

#### Pedijatrijska populacija s kroničnim zatajenjem bubrega na hemodijalizi

Izloženost pedijatrijskih bolesnika s kroničnim zatajenjem bubrega hemodijalizi u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet je ograničeno. Nisu zabilježene nuspojave specifične za pedijatrijsku populaciju koje nisu navedene u tablici iznad ili koje nisu u skladu s osnovnom bolešću.

## Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

## **4.9 Predoziranje**

Epoetin alfa ima vrlo veliku terapijsku širinu. Predoziranje epoetinom alfa može proizvesti učinke koji su nastavak farmakoloških učinaka ovog hormona. U slučaju pojave izrazito visokih razina hemoglobina, može se učiniti flebotomija. Po potrebi treba osigurati dodatno potporno liječenje.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: ostali antianemici, eritropoetin, ATK oznaka: B03XA01

Epoetin alfa HEXAL je biosličan lijek. Detaljnije informacije dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

#### Mehanizam djelovanja

Eritropoetin (EPO) je glikoproteinski hormon koji se primarno proizvodi u bubrezima kao odgovor na hipoksiju i ključni je regulator proizvodnje crvenih krvnih stanica (CKS). EPO je uključen u sve faze razvoja eritrocita i primarno djeluje na razini eritrocitnih prekursora. Nakon što se EPO veže na površinski receptor stanice, aktivira signalne putove transdukcije koji kočće apoptozu i stimulira proliferaciju eritroidnih stanica.

Rekombinantni humani EPO (epoetin alfa eksprimiran u stanicama ovarija kineskog hrčka, ima slijed od 165 aminokiselina identičan onome u EPO-u izoliranom iz ljudskog urina; nije ih moguće razlikovati na temelju testova funkcije. Prividna molekularna masa eritropoetina je 32 000 do 40 000 daltona.

Eritropoetin je čimbenik rasta koji primarno stimulira stvaranje crvenih krvnih stanica. Eritropoetinski receptori mogu biti eksprimirani na površini različitih tumorskih stanica.

#### Farmakodinamički učinci

##### Zdravi dobrovoljci

Nakon jednokratnih doza (20 000 do 160 000 IU supkutano) epoetina alfa uočen je odgovor ispitivanih farmakodinamičkih biljega ovisan o dozi uključujući: retikulocite, crvene krvne stanice i hemoglobin. Uočen je definirani profil krivulje koncentracija-vrijeme s vrhom porasta postotka retikulocita te povratkom na početnu vrijednost. Slabije definirani profil krivulje uočen je za crvene krvne stanice i hemoglobin. Općenito, svi farmakodinamički biljezi rastu linearno s porastom doze i dosežu maksimalan odgovor pri najvišim dozama.

Daljnja farmakodinamička ispitivanja istraživala su primjenu 40 000 IU jednom tjedno naspram sa 150 IU/kg 3 puta tjedno. Unatoč razlikama u profilima krivulja koncentracija-vrijeme, farmakodinamički odgovor (mjereno promjenama postotka retikulocita, hemoglobina i ukupnih crvenih krvnih stanica) na ta dva režima bio je sličan. Dodatnim ispitivanjima uspoređena je primjena 40 000 IU epoetina alfa jednom tjedno i doze u rasponu od 80 000 do 120 000 IU primjenjene supkutano jednom u dva tjedna. Sveukupno, na temelju rezultata ovih farmakodinamičkih ispitivanja na zdravim dobrovoljcima čini se da je režim doziranja s 40 000 IU jednom tjedno djelotvorniji u proizvodnji crvenih krvnih stanica nego režimi s primjenom jednom u dva tjedna unatoč uočenoj sličnosti u proizvodnji retikulocita kod ta dva režima.

#### Kronično zatajenje bubrega

Dokazano je da epoetin alfa stimulira eritropoezu u anemičnih bolesnika s KZB, uključujući bolesnike na dijalizi i one koji još nisu na dijalizi. Prvi dokaz odgovora na epoetin alfa je porast broja retikulocita unutar 10 dana, praćen porastom broja crvenih krvnih stanica, hemoglobina i hematokrita, obično unutar 2-6 tjedana. Odgovor hemoglobina se razlikuje među bolesnicima i može biti pod utjecajem zaliha željeza i istovremeno prisutnih zdravstvenih problema.

#### Anemija inducirana kemoterapijom

Dokazano je da primjena epoetina alfa 3 puta tjedno ili jednom tjedno povećava razinu hemoglobina i smanjuje potrebu za transfuzijom u anemičnih bolesnika s rakom koji primaju kemoterapiju nakon prvog mjeseca terapije.

U ispitivanju koje je usporedilo primjenu 150 IU/kg 3 puta tjedno i 40 000 IU jednom tjedno u zdravih ispitanika i anemičnih ispitanika s rakom, profili promjena postotka retikulocita, hemoglobina i ukupnog broja crvenih krvnih stanica tijekom vremena bili su slični u ta dva režima doziranja i u zdravih ispitanika i u anemičnih ispitanika s rakom. AUC odgovarajućih farmakodinamičkih parametara bio je sličan u režimu doziranja 150 IU/kg 3 puta tjedno i 40 000 IU jednom tjedno kako u zdravih ispitanika, tako i u anemičnih ispitanika s rakom.

#### Odrasli kirurški bolesnici u programu autologne predonacije

Dokazano je da epoetin alfa stimulira stvaranje crvenih krvnih stanica kako bi se povećala količina prikupljene autologne krvi i da ograničava pad hemoglobina u odraslih bolesnika predviđenih za veliki elektivni kirurški zahvat koji ne trebaju prethodno pohraniti potrebnu količinu krvi za perioperacijsko razdoblje. Najveći učinci uočeni su u bolesnika s niskim hemoglobinom ( $\leq 13$  g/dl).

#### Liječenje odraslih bolesnika predviđenih za veliki elektivni ortopedski kirurški zahvat

Dokazano je da epoetin alfa u bolesnika predviđenih za veliki elektivni ortopedski kirurški zahvat s razinom hemoglobina od  $> 10$  do  $\leq 13$  g/dl prije liječenja smanjuje rizik od primanja alogenijske transfuzije i ubrzo eritroidni oporavak (povišene razine hemoglobina i hematokrita te broja retikulocita).

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

##### Kronično zatajenje bubrega

Epoetin alfa ispitan je u kliničkim ispitivanjima u odraslih anemičnih bolesnika s KZB, uključujući bolesnike na dijalizi i one koji još nisu na dijalizi, za liječenje anemije i održavanje hematokrita unutar ciljnog raspona koncentracije od 30 do 36 %.

U kliničkim ispitivanjima pri početnim dozama od 50 do 150 IU/kg tri puta tjedno, približno 95 % svih bolesnika odgovorilo je klinički značajnim povećanjem hematokrita. Nakon približno dva mjeseca terapije doslovno su svi bolesnici bili neovisni o transfuziji. Nakon što je dosegnuta ciljna razina hematokrita, određena je individualna doza održavanja za svakog bolesnika.

U tri najveća klinička ispitivanja provedena u odraslih bolesnika na dijalizi, medijan doze održavanja potrebne za održavanje hematokrita između 30 i 36 % bio je otprilike 75 IU/kg 3 puta tjedno.

U dvostruko slijepom, placebo kontroliranom, multicentričnom ispitivanju kvalitete života u bolesnika s KZB na hemodijalizi dokazano je klinički i statistički značajno poboljšanje u bolesnika liječenih epoetinom alfa u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo kad su se mjerili umor, tjelesni simptomi, odnosi i depresija (Upitnikom za oboljele od bubrežnih bolesti) nakon šest mjeseci terapije. Bolesnici iz skupine liječene epoetinom alfa bili su također uključeni u otvoreni produžetak ispitivanja koji je pokazao da se poboljšanje u kvaliteti njihovog života održalo tijekom dodatnih 12 mjeseci.

#### Odrasli bolesnici s insuficijencijom bubrega koji još nisu na dijalizi

U kliničkim ispitivanjima provedenima u bolesnika s KZB koji nisu na dijalizi i koji su liječeni epoetinom alfa, prosječno trajanje terapije bilo je skoro pet mjeseci. Ovi su bolesnici odgovorili na terapiju epoetinom alfa na sličan način kao i bolesnici na dijalizi. Bolesnici s KZB koji nisu na dijalizi su, pri primjeni epoetina alfa bilo intravenski bilo supkutanim putem, pokazali ravnomjeran porast hematokrita ovisan o dozi. Slične stope porasta hematokrita bile su zabilježene pri primjeni epoetina alfa bilo kojim putem primjene. Štoviše, dokazano je da doze epoetina alfa od 75 do 150 IU/kg tjedno održavaju hematokrit između 36 i 38 % i do šest mjeseci.

U 2 ispitivanja s produljenim intervalom doziranja epoetina alfa (3 puta tjedno, jednom tjedno, jednom u 2 tjedna i jednom u 4 tjedna) neki bolesnici s duljim intervalom doziranja nisu održali odgovarajuće razine hemoglobina i dosegli protokolom definirane kriterije za izlazak iz ispitivanja na temelju hemoglobina (0 % u skupini koja je primala epoetina alfa jednom tjedno, 3,7 % u skupini koja ga je primala jednom u 2 tjedna i 3,3 % u skupini koja ga je primala jednom u 4 tjedna).

Randomiziranim prospektivnim ispitivanjem procijenjena su 1432 anemična bolesnika s kroničnim zatajenjem bubrega koji nisu bili na dijalizi. Bolesnici su podijeljeni u 2 skupine: u jednoj je terapija epoetinom alfa bila usmjerena na održavanje razine hemoglobina od 13,5 g/dl (više od preporučene razine koncentracije hemoglobina), a u drugoj 11,3 g/dl. Veliki kardiovaskularni događaj (smrt, infarkt miokarda, moždani udar ili hospitalizacija zbog kongestivnog zatajenja srca) nastao je u 125 (18 %) od 715 bolesnika u skupini s višom razinom hemoglobina u usporedbi s 97 (14 %) od 717 bolesnika u skupini s nižom razinom hemoglobina (omjer hazarda [HR] 1,3; 95 % CI: 1,0; 1,7; p = 0,03).

U bolesnika s kroničnim zatajenjem bubrega (u onih na dijalizi i onih koji nisu na dijalizi, koji imaju ili nemaju šećernu bolest) provedene su *post-hoc* analize objedinjenih podataka iz kliničkih ispitivanja lijekova za stimulaciju eritropoeze. Uočena je tendencija povećanja procijenjenog rizika od smrtnosti bilo kojeg uzroka, te rizika od kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih događaja povezanih s višim kumulativnim dozama lijeka za stimulaciju eritropoeze neovisno o prisutnosti šećerne bolesti ili statusu dijalize (vidjeti dio 4.2 i 4.4).

#### Liječenje bolesnika s anemijom induciranom kemoterapijom

Epoetin alfa ispitivan je u kliničkim ispitivanjima u odraslih anemičnih onkoloških bolesnika s limfoidnim i solidnim tumorima te bolesnika na različitim protokolima kemoterapije, uključujući protokole s platinom i bez nje. U ovim ispitivanjima dokazano je da primjena epoetina alfa 3 puta tjedno ili jednom tjedno povećava razinu hemoglobina i smanjuje potrebe za transfuzijom nakon prvog mjeseca terapije u anemičnih onkoloških bolesnika. U nekim ispitivanjima je nakon dvostruko slijepe faze slijedila otvorena faza tijekom koje su svi bolesnici primali epoetin alfa i uočeno je održavanje učinka.

Dostupni dokazi upućuju na to da bolesnici s hematološkim zloćudnim bolestima i solidnim tumorima jednako odgovaraju na terapiju epoetinom alfa te da bolesnici sa ili bez tumorske infiltracije koštane srži jednako odgovaraju na terapiju epoetinom alfa. Usporediv intenzitet kemoterapije u skupinama koje su primale epoetin alfa i skupinama koje su primale placebo u ispitivanjima s kemoterapijom dokazan je sličnom površinom ispod krivulje broja neutrofila-vrijeme u bolesnika koji su primali epoetin alfa i bolesnika koji su primali placebo, kao i sličnim udjelom bolesnika čiji je apsolutni broj neutrofila pao ispod 1000 i 500 stanica/ $\mu$ l u skupinama koje su liječene epoetinom alfa i skupinama koje su primale placebo.

U prospektivnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju provedenom u 375 anemičnih bolesnika s različitim nemijeloidnim zloćudnim bolestima koji su primali kemoterapiju bez platine postojalo je značajno sniženje posljedica povezanih s anemijom (npr.

umor, manjak energije i smanjena aktivnost), kako je izmjereno sljedećim instrumentima i ljestvicama: opća ljestvica funkcionalne ocjene terapije za rak-anemija (engl. Functional Assessment of Cancer Therapy-Anaemia, FACT-An), FACT-An ljestvica umora i linearna analogna skala za rak (engl. Cancer Linear Analogue Scale, CLAS). Druga dva manja, randomizirana, placebom kontrolirana ispitivanja nisu uspjela pokazati značajno poboljšanje parametara kvalitete života na ljestvici EORTC-QLQ-C30, odnosno ljestvici CLAS.

Preživljenje i progresija tumora ispitani su u pet velikih kontroliranih ispitivanja koja su uključila ukupno 2833 bolesnika, od kojih su četiri bila dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja, a jedno je bilo otvoreno ispitivanje. Ispitivanja su uključila ili bolesnike koji su bili liječeni kemoterapijom (dva ispitivanja) ili populacije bolesnika u kojih lijekovi za stimulaciju eritropoeze nisu bili indicirani: anemija u onkoloških bolesnika koji ne primaju kemoterapiju i bolesnika s rakom glave i vrata koji primaju terapiju zračenjem. Željena razina koncentracije hemoglobina u dva ispitivanja bila je  $> 13$  g/dl (8,1 mmol/l); u preostala tri ispitivanja bila je 12 do 14 g/dl (7,5 do 8,7 mmol/l). U otvorenom ispitivanju nije bilo razlike u ukupnom preživljenju između bolesnika liječenih rekombinantnim humanim eritropoetinom i kontrolnih ispitanika. U četiri placebom kontrolirana ispitivanja, omjeri hazarda za ukupno preživljenje kretali su se u rasponu od 1,25 do 2,47 u korist kontrolnih ispitanika. Ta su ispitivanja pokazala dosljedan i neobjašnjiv, statistički značajno veći mortalitet u bolesnika koji su imali anemiju povezanu s različitim čestim rakom i primali rekombinantni humani eritropoetin nego u kontrolnih bolesnika. Ishod ukupnog preživljenja u ispitivanjima nije se mogao zadovoljavajuće objasniti razlikama u incidenciji tromboze i s njom povezanim komplikacijama između onih koji su dobivali rekombinantni humani eritropoetin i onih u kontrolnoj skupini.

Provedena je i analiza podataka na razini bolesnika na više od 13 900 onkoloških bolesnika (kemo-, radio-, kemoradioterapija ili bez ikakve terapije) koji su sudjelovali u 53 kontrolirana klinička ispitivanja koja su uključivala nekoliko epoetina. Metaanalizom podataka o ukupnom preživljenju procijenilo se da je točkovna procjena omjera hazarda 1,06 u korist kontrolnih ispitanika (95 % CI: 1,00, 1,12; 53 ispitivanja i 13 933 bolesnika), dok je u onkoloških bolesnika koji su primali kemoterapiju, ukupni omjer hazarda preživljenja iznosio 1,04 (95 % CI: 0,97, 1,11; 38 ispitivanja i 10 441 bolesnik). Metaanalize također dosljedno pokazuju značajno povišen relativni rizik od tromboembolijskih događaja u onkoloških bolesnika koji su primali rekombinantni humani eritropoetin (vidjeti dio 4.4).

Randomizirano, otvoreno, multicentrično ispitivanje provedeno je u 2098 anemičnih bolesnica s metastatskim rakom dojke, koje su primale prvu liniju ili drugu liniju kemoterapije. To je bilo ispitivanje neinferiornosti ustrojeno tako da se isključi 15 %-tno povećanje rizika od progresije tumora ili smrti u skupini liječenoj epoetinom alfa plus standardna terapija u usporedbi sa samo standardnom terapijom. U vrijeme završetka prikupljanja podataka u kliničkom ispitivanju (engl. *clinical data cutoff*) medijan preživljenja bez progresije bolesti prema ispitivačevoj ocjeni progresije bolesti iznosio je 7,4 mjeseci u svakoj skupini (HR 1,09, 95 % CI: 0,99; 1,20), pokazujući da cilj ispitivanja nije bio postignut. U skupini liječenoj epoetinom alfa plus standardna terapija značajno manji broj bolesnica primio je transfuzije crvenih krvnih stanica (5,8 % naspram 11,4 %); međutim, u istoj skupini značajno veći broj bolesnica imao je trombotske vaskularne događaje (2,8 % naspram 1,4 %). Pri završnoj analizi prijavljeno je 1653 smrti. Medijan ukupnog preživljenja u skupini liječenoj epoetinom alfa plus standardna terapija bio je 17,8 mjeseci u usporedbi sa 18,0 mjeseci u skupini liječenoj samo standardnom terapijom (HR 1,07, 95 % CI: 0,97; 1,18). Medijan vremena do progresije temeljen na ispitivačevoj ocjeni progresivne bolesti bio je 7,5 mjeseci u skupini liječenoj epoetinom alfa plus standardna terapija i 7,5 mjeseci u skupini liječenoj standardnom terapijom (HR 1,099, 95 % CI: 0,998, 1,210). Medijan vremena do progresije temeljen na neovisnoj središnjoj radiološkoj ocjeni progresivne bolesti bio je 8,0 mjeseci u skupini liječenoj epoetinom alfa plus standardna terapija i 8,3 mjeseca u skupini liječenoj standardnom terapijom (HR 1,033, 95 % CI: 0,924, 1,156)

#### Program autologne predonacije

Učinak epoetina alfa na olakšavanje donacije autologne krvi u bolesnika s niskim hematokritom ( $\leq 39$  % i bez podležeće anemije zbog nedostatka željeza) predviđenih za veliki ortopedski kirurški zahvat ocijenjen je u dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju provedenom na 204 bolesnika i jednostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju na 55 bolesnika.

U dvostruko slijepom ispitivanju, bolesnici su liječeni sa 600 IU/kg epoetina alfa ili placebo intravenski jednom dnevno svaka 3 do 4 dana tijekom 3 tjedna (ukupno 6 doza). Bolesnici liječeni epoetinom alfa mogli su, prosječno, prethodno pohraniti značajno više jedinica krvi (4,5 jedinice) nego bolesnici liječeni placebo (3,0 jedinice).

U jednostruko slijepom ispitivanju, bolesnici su liječeni s 300 IU/kg ili 600 IU/kg epoetina alfa ili placebo intravenski jednom dnevno svaka 3 do 4 dana tijekom 3 tjedna (ukupno 6 doza). Bolesnici liječeni epoetinom alfa mogli su, također, prethodno pohraniti značajno više jedinica krvi (epoetin alfa 300 IU/kg = 4,4 jedinice; epoetin alfa 600 IU/kg = 4,7 jedinica) nego bolesnici liječeni placebo (2,9 jedinica).

Terapija epoetinom alfa smanjila je rizik od izloženosti alogenoj krvi za 50 % u odnosu na bolesnike koji nisu primali epoetin alfa.

#### Veliki elektivni ortopedski kirurški zahvat

Učinak epoetina alfa (300 IU/kg ili 100 IU/kg) na izloženost transfuziji alogene krvi ocijenjen je u dvostruko slijepom, placebo kontroliranom kliničkom ispitivanju u odraslih bolesnika koji nemaju nedostatak željeza predviđenih za veliki elektivni ortopedski kirurški zahvat na kuku ili koljenu. Epoetin alfa primjenjivan je supkutano 10 dana prije operacije, na dan operacije i još 4 dana nakon operacije. Bolesnici su podijeljeni u skupine prema početnoj razini hemoglobina ( $\leq 10$  g/dl,  $> 10$  do  $\leq 13$  g/dl i  $> 13$  g/dl).

Epoetin alfa u dozi od 300 IU/kg značajno je smanjio rizik od alogene transfuzije u bolesnika s razinom hemoglobina prije početka liječenja od  $> 10$  do  $\leq 13$  g/dl. Šesnaest posto bolesnika koji su primali 300 IU/kg epoetina alfa, 23 % bolesnika koji su primali 100 IU/kg epoetina alfa i 45 % bolesnika koji su primali placebo trebalo je transfuziju.

U otvorenom ispitivanju na usporednim skupinama odraslih ispitanika koji nemaju nedostatak željeza s razinom hemoglobina prije početka liječenja od  $> 10$  do  $\leq 13$  g/dl predviđenih za veliki elektivni ortopedski kirurški zahvat na kuku ili koljenu uspoređena je primjena 300 IU/kg epoetina alfa na dan supkutano tijekom 10 dana prije operacije, na dan operacije i još 4 dana nakon operacije s primjenom 600 IU/kg epoetina alfa supkutano jednom tjedno, 3 tjedna prije operacije i na dan operacije.

Srednja vrijednost porasta razine hemoglobina od razine prije liječenja do razine prije operacije bila je dvostruko veća u skupini koja je primala 600 IU/kg epoetina alfa tjedno (1,44 g/dl) nego u skupini koja je primala 300 IU/kg epoetina alfa dnevno (0,73 g/dl). Srednja vrijednost razine hemoglobina tijekom postoperacijskog razdoblja bila je slična u obje skupine.

Eritropoetski odgovor uočen u obje terapijske skupine rezultirao je sličnim stopama transfuzije (16 % u skupini koja je primala 600 IU/kg tjedno i 20 % u skupini koja je primala 300 IU/kg dnevno).

#### Liječenje odraslih bolesnika s MDS-om niskog ili srednjeg-1 rizika

U randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom, multicentričnom ispitivanju procjenjivana je djelotvornost i sigurnost epoetina alfa u odraslih anemičnih ispitanika s MDS-om niskog ili srednjeg-1 rizika.

Ispitanici su stratificirani ovisno o razini serumskog eritropoetina (sEPO) i prethodnom transfuzijskom statusu pri probiru. Ključne početne karakteristike za stratum  $< 200$  mU/ml prikazane su u donjoj tablici.

**Početne karakteristike za ispitanike sa sEPO < 200 mU/ml pri probiru**

Ukupno (N) <sup>b</sup>	Randomizirani	
	Epoetin alfa	Placebo
	85 <sup>a</sup>	45
Probir sEPO < 200 mU/ml (N)	71	39
Hemoglobin (g/l)		
N	71	39
Srednja vrijednost	92,1 (8,57)	92,1 (8,51)
Medijan	94,0	96,0
Raspon	(71; 109)	(69; 105)
95 % CI za srednju vrijednost	(90,1; 94,1)	(89,3; 94,9)
Prethodne transfuzije		
N	71	39
Da	31 (43,7 %)	17 (43,6 %)
≤ 2 jedinice crvenih krvnih stanica	16 (51,6 %)	9 (52,9 %)
> 2 i ≤ 4 jedinice crvenih krvnih stanica	14 (45,2 %)	8 (47,1 %)
> 4 jedinice crvenih krvnih stanica	1 (3,2 %)	0
Ne	40 (56,3 %)	22 (56,4 %)

<sup>a</sup> jedan ispitanik nije imao sEPO podatke

<sup>b</sup> u stratumu ≥ 200 mU/ml bilo je 13 ispitanika u skupini liječenoj epoetinom alfa i 6 ispitanika u skupini koja je primala placebo

Eritroidni odgovor definiran je prema kriterijima Međunarodne radne skupine (eng. *International Working Group, IWG*) iz 2006. kao povećanje hemoglobina ≥ 1,5 g/dl od početne vrijednosti ili smanjenje transfundiranih jedinica crvenih krvnih stanica za apsolutni broj od najmanje 4 jedinice svakih 8 tjedana u usporedbi s onim za 8 tjedana prije početka liječenja i trajanje odgovora od najmanje 8 tjedana.

Eritroidni odgovor tijekom prva 24 tjedna ispitivanja demonstriran je u 27/85 (31,8 %) ispitanika u skupini liječenoj epoetinom alfa u usporedbi s 2/45 (4,4 %) ispitanika u skupini koja je primala placebo (p < 0,001). Svi ispitanici s odgovorom bili su dio stratuma sa sEPO < 200 mU/ml tijekom probira. U tom stratumu, 20/40 (50 %) ispitanika bez prethodnih transfuzija pokazalo je eritroidni odgovor tijekom prva 24 tjedna, u usporedbi sa 7/31 (22,6 %) ispitanika s prijašnjim transfuzijama (dva ispitanika s prijašnjom transfuzijom dosegla su primarnu mjeru ishoda na temelju smanjenja transfundiranih jedinica crvenih krvnih stanica za apsolutni broj od najmanje 4 jedinice svakih 8 tjedana u usporedbi s 8 tjedana prije početka liječenja).

Medijan vremena od početka liječenja do prve transfuzije statistički je bilo značajno dulje u skupini liječenoj epoetinom alfa u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo (49 u odnosu na 37 dana; p = 0,046). Nakon 4 tjedna liječenja vrijeme do prve transfuzije dodatno je povećano u skupini liječenoj epoetinom alfa (142 u odnosu na 50 dana, p = 0,007). Postotak ispitanika koji su primili transfuziju u skupini liječenoj epoetinom alfa smanjio se s 51,8 % dobivenih za 8 tjedana prije početka liječenja na 24,7% dobivenih između tjedana 16 i 24, u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo, a koja je imala povećanje u stopi transfuzije s 48,9 % na 54,1 % u istom razdoblju.

Pedijatrijska populacijaKronično zatajenje bubrega

Epoetin alfa ocijenjen je u otvorenom, nerandomiziranom kliničkom ispitivanju otvorenog raspona doza koje je trajalo 52 tjedna u pedijatrijskih bolesnika s KZB na hemodijalizi. Medijan dobi bolesnika uključenih u ispitivanje bio je 11,6 godina (raspon 0,5 do 20,1 godinu).

Epoetin alfa primjenjivao se intravenski u dozi od 75 IU/kg/tjedno podijeljeno u 2 ili 3 doze nakon dijalize i titrirano od po 75 IU/kg/tjedno u intervalima od 4 tjedna (do najviše 300 IU/kg/tjedno) kako bi se postigao porast hemoglobina od 1 g/dl/mjesečno. Željeni raspon koncentracije hemoglobina bio je 9,6 do 11,2 g/dl. Osamdeset i jedan posto bolesnika postigao je razinu koncentracije hemoglobina. Medijan vremena do postizanja ciljne vrijednosti bio je 11 tjedana, a medijan doze pri tome je bio 150 IU/kg/tjedno. Od bolesnika koji su postigli ciljnu vrijednost, 90 % njih ju je postiglo pri režimu doziranja 3 puta tjedno.

Nakon 52 tjedna, 57 % bolesnika ostalo je u ispitivanju, a medijan doze koju su primali bio je 200 IU/kg/tjedno.

Klinički podaci kod supkutane primjene u djece su ograničeni. U 5 malih, otvorenih, nekontroliranih ispitivanja (broj bolesnika u rasponu od 9-22, ukupan N = 72), epoetin alfa se u djece primjenjivao supkutano u početnim dozama od 100 IU/kg/tjedno do 150 IU/kg/tjedno uz mogućnost povećanja do 300 IU/kg/tjedno. U tim ispitivanjima, većina je bolesnika bila u fazi prije dijalize (N = 44), 27 bolesnika bilo je na peritonealnoj dijalizi, a 2 su bila na hemodijalizi, a dob im se kretala u rasponu od 4 mjeseci do 17 godina. Općenito, ova su ispitivanja imala metodoloških ograničenja, ali liječenje je bilo povezano s pozitivnim trendovima prema višim razinama hemoglobina. Nisu prijavljeni neočekivani štetni događaji (vidjeti dio 4.2).

### Anemija inducirana kemoterapijom

Epoetin alfa 600 IU/kg (primijenjen intravenski ili supkutano jedanput tjedno) bio je ocijenjen u jednom randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom 16-tjednom ispitivanju i jednom randomiziranom, kontroliranom, otvorenom 20-tjednom ispitivanju u anemičnih pedijatrijskih bolesnika koji su primali mijelosupresivnu kemoterapiju za liječenje različitih nemijeloidnih zloćudnih bolesti dječje dobi.

U 16-tjednom ispitivanju (N = 222) u bolesnika liječenih epoetinom alfa nije bilo statistički značajnog učinka na rezultate upitnika za procjenu kvalitete života pedijatrijskih bolesnika (engl. *Paediatric Quality of Life Inventory*) ili upitnika za procjenu kvalitete života pedijatrijskih bolesnika s rakom (engl. *Cancer Module*) koje su ispunjavali bolesnici ili roditelji u usporedbi s placebom (primarni ishod djelotvornosti). Uz to, nije bilo statističke razlike između skupine liječene epoetinom alfa i placebom u udjelu bolesnika kojima su bile potrebne transfuzije crvenih krvnih stanica.

U 20-tjednom ispitivanju (N = 225) nije bila opažena značajna razlika u primarnom ishodu djelotvornosti, tj. udjelu bolesnika kojima je bila potrebna transfuzij crvenih krvnih stanica nakon 28. dana (62 % bolesnika liječenih epoetinom alfa naspram 69 % bolesnika liječenih standardnom terapijom).

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija

Nakon supkutane injekcije, serumske razine epoetina alfa dosežu vršnu vrijednost 12 do 18 sati nakon primjene doze. Nije bilo nakupljanja nakon supkutane primjene višestrukih doza od 600 IU/kg tjedno.

Apsolutna bioraspoloživost supkutano injiciranog epoetina alfa je približno 20 % u zdravih ispitanika.

### Distribucija

Srednja vrijednost volumena distribucije bila je 49,3 ml/kg nakon intravenske doze od 50 i 100 IU/kg u zdravih ispitanika. Nakon intravenske primjene epoetina alfa u ispitanika s kroničnim zatajenjem bubrega, volumen distribucije je bio u rasponu 57-107 ml/kg nakon jednokratne doze (12 IU/kg), odnosno 42-64 ml/kg nakon višestrukih doza (48-192 IU/kg). Prema tome, volumen distribucije je malo veći od volumena plazme.



### Eliminacija

Poluvijek epoetina alfa nakon intravenske primjene višekratne doze je približno 4 sata u zdravih ispitanika. Poluvijek kod supkutane primjene procjenjuje se na približno 24 sata u zdravih ispitanika.

Srednja vrijednost oralnog klirensa (CL/F) u zdravih ispitanika za režim doziranja od 150 IU/kg 3 puta tjedno bila je 31,2 ml/h/kg, a za 40 000 IU jednom tjedno 12,6 ml/h/kg. Srednja vrijednost CL/F u anemičnih onkoloških ispitanika za režim doziranja od 150 IU/kg 3 puta tjedno bila je 45,8 ml/h/kg, a za 40 000 IU jednom tjedno 11,3 ml/h/kg. U većine anemičnih ispitanika s rakom koji su primali cikličku kemoterapiju CL/F nakon supkutane primjene doza od 40 000 IU jednom tjedno i 150 IU/kg 3 puta tjedno bio je niži u usporedbi s vrijednostima u zdravih ispitanika.

### Linearnost/nelinearnost

U zdravih ispitanika nakon intravenske primjene 150 i 300 IU/kg 3 puta tjedno uočen je porast serumske koncentracije epoetina alfa proporcionalan dozi. Primjena jednokratnih doza od 300 do 2400 IU/kg epoetina alfa supkutano pokazala je linearnu povezanost srednje vrijednosti  $C_{max}$  i doze te srednje vrijednosti AUC i doze. Zabilježena je obrnuta povezanost između prividnog klirensa i doze u zdravih ispitanika.

U ispitivanjima koja su istraživala produljenje intervala doziranja (40 000 IU jednom tjedno i 80 000, 100 000 i 120 000 IU jednom u 2 tjedna) uočeno je da je odnos između srednje vrijednosti  $C_{max}$  i doze te srednje vrijednosti AUC i doze u stanju ravnoteže linearan, ali ne i proporcionalan dozi.

### Farmakokinetički/farmakodinamički odnosi

Epoetin alfa pokazuje učinak na hematološke parametre ovisan o dozi, a neovisan o putu primjene.

### Pedijatrijska populacija

U pedijatrijskih ispitanika s kroničnim zatajenjem bubrega zabilježen je poluvijek od približno 6,2 do 8,7 sati nakon višestrukih doza epoetina alfa primijenjenih intravenski. Farmakokinetički profil epoetina alfa u djece i adolescenata čini se sličan onom u odraslih.

Farmakokinetički podaci u novorođenčadi su ograničeni.

Ispitivanje u 7 prijevremeno rođene novorođenčadi s vrlo niskom porođajnom težinom i 10 zdravih odraslih koji su primili i.v. eritropoetin pokazalo je da je volumen distribucije bio približno 1,5 do 2 puta veći u prijevremeno rođene novorođenčadi nego u zdravih odraslih, a klirens je bio približno 3 puta veći u prijevremeno rođene novorođenčadi nego u zdravih odraslih.

### Oštećenje bubrega

U bolesnika s kroničnim zatajenjem bubrega, poluvijek intravenski primijenjenog epoetina alfa blago je produljen, približno 5 sati, u usporedbi sa zdravim ispitanicima.

## **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza u pasa i štakora, ali ne i u majmuna, terapija epoetinom alfa bila je povezana sa subkliničkom fibrozom koštane srži. Fibroza koštane srži je poznata komplikacija kroničnog zatajenja bubrega u ljudi i može biti povezana sa sekundarnim hiperparatiroidizmom ili nepoznatim faktorima. Incidencija fibroze koštane srži nije bila povišena u ispitivanju bolesnika na hemodijalizi koji su 3 godine bili liječeni epoetinom alfa u usporedbi s odgovarajućom kontrolnom skupinom bolesnika na dijalizi, koji nisu bili liječeni epoetinom alfa.

Epoetin alfa ne uzrokuje mutaciju bakterijskih gena (Amesov test), aberacije kromosoma u stanicama sisavaca, mikronukleusa u miševa niti mutaciju gena na HGPR1 lokusu.

Nisu provedena dugotrajna ispitivanja kancerogenosti. Proturječna izvješća u literaturi temeljena na *in vitro* nalazima iz uzoraka tumora u ljudi, navode moguću ulogu eritropoetina kao tumorskih proliferatora. Značenje tih nalaza za kliničku situaciju je neizvjesno.

U staničnim kulturama stanica ljudske koštane srži, epoetin alfa specifično stimulira eritropoezu i ne utječe na leukopoezu. Nije zapaženo citotoksično djelovanje epoetina alfa na stanice koštane srži. U ispitivanjima na životinjama pokazalo se da epoetin alfa smanjuje fetalnu tjelesnu težinu, usporava osifikaciju i povećava fetalni mortalitet kada se daje u tjednim dozama približno 20 puta većim od preporučene tjedne doze u ljudi. Te se promjene tumače kao sekundarne smanjenom povećanju tjelesne težine ženke, a njihov značaj za ljude nije poznat s obzirom na razine terapijskih doza.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

natrijev dihidrogenfosfat dihidrat  
natrijev hidrogenfosfat dihidrat  
natrijev klorid  
glicin  
polisorbat 80  
voda za injekcije  
kloridna kiselina (za podešavanje pH)  
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

### **6.3 Rok valjanosti**

2 godine

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati i prevoziti na hladnom (2 °C do 8 °C). Potrebno je pažljivo održavati ovaj temperaturni raspon do primjene u bolesnika.

U svrhu izvanbolničke primjene, lijek se može izvaditi iz hladnjaka i čuvati se na temperaturi ne višoj od 25 °C, bez vraćanja u hladnjak, tijekom najviše 3 dana. Ako se lijek ne primijeni u tom razdoblju, treba ga baciti.

Ne zamrzavati ili tresti.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Napunjene štrcaljke (staklo tip I), sa ili bez sigurnosnog štitnika za iglu, s čepom klipa (teflonom prekrivena guma), zatvorene u blisteru.

Epoetin alfa HEXAL 1000 IU/0,5 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 0,5 ml otopine za injekciju.

Pakiranje od 1 ili 6 štrcaljki.

Epoetin alfa HEXAL 2000 IU/1 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 1 ml otopine za injekciju.

Pakiranje od 1 ili 6 štrcaljki.

Epoetin alfa HEXAL 3000 IU/0,3 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 0,3 ml otopine za injekciju.

Pakiranje od 1 ili 6 štrcaljki.

Epoetin alfa HEXAL 4000 IU/0,4 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki  
Jedna napunjena štrcaljka sadrži 0,4 ml otopine za injekciju.  
Pakiranje od 1 ili 6 štrcaljki.

Epoetin alfa HEXAL 5000 IU/0,5 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki  
Jedna napunjena štrcaljka sadrži 0,5 ml otopine za injekciju.  
Pakiranje od 1 ili 6 štrcaljki.

Epoetin alfa HEXAL 6000 IU/0,6 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki  
Jedna napunjena štrcaljka sadrži 0,6 ml otopine za injekciju.  
Pakiranje od 1 ili 6 štrcaljki.

Epoetin alfa HEXAL 7000 IU/0,7 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki  
Jedna napunjena štrcaljka sadrži 0,7 ml otopine za injekciju.  
Pakiranje od 1 ili 6 štrcaljki.

Epoetin alfa HEXAL 8000 IU/0,8 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki  
Jedna napunjena štrcaljka sadrži 0,8 ml otopine za injekciju.  
Pakiranje od 1 ili 6 štrcaljki.

Epoetin alfa HEXAL 9000 IU/0,9 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki  
Jedna napunjena štrcaljka sadrži 0,9 ml otopine za injekciju.  
Pakiranje od 1 ili 6 štrcaljki.

Epoetin alfa HEXAL 10 000 IU/1 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki  
Jedna napunjena štrcaljka sadrži 1 ml otopine za injekciju.  
Pakiranje od 1 ili 6 štrcaljki.

Epoetin alfa HEXAL 20 000 IU/0,5 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki  
Jedna napunjena štrcaljka sadrži 0,5 ml otopine za injekciju.  
Pakiranje od 1, 4 ili 6 štrcaljki.

Epoetin alfa HEXAL 30 000 IU/0,75 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki  
Jedna napunjena štrcaljka sadrži 0,75 ml otopine za injekciju.  
Pakiranje od 1, 4 ili 6 štrcaljki.

Epoetin alfa HEXAL 40 000 IU/1 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki  
Jedna napunjena štrcaljka sadrži 1 ml otopine za injekciju.  
Pakiranje od 1, 4 ili 6 štrcaljki.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Epoetin alfa HEXAL se ne smije primijeniti i mora se baciti

- ako je tekućina obojena ili se u njoj vide plutajuće čestice,
- ako je pakiranje oštećeno,
- ako znate, ili mislite da je bio slučajno zamrznut, ili
- ako je došlo do kvara hladnjaka.

Napunjene štrcaljke su spremne za primjenu (vidjeti dio 4.2). Napunjena štrcaljka ne smije se tresti. Na štrcaljkama su otisnuti prstenovi s mjernim oznakama kako bi se omogućila primjena samo jednog dijela lijeka, ako je to potrebno. Jedan prsten odgovara volumenu od 0,1 ml. Lijek je namijenjen za jednokratnu primjenu. Uzmite samo jednu dozu lijeka Epoetin alfa HEXAL iz svake štrcaljke i nepotrebnu otopinu bacite prije primjene injekcije.

### Primjena napunjene štrcaljke sa sigurnosnim štitnikom za iglu

Sigurnosni štitnik za iglu prekriva iglu nakon davanja injekcije, radi sprječavanja ubodne ozljede iglom. To ne utječe na normalno funkcioniranje štrcaljke. Polako i jednolično potiskujte klip sve dok ne primijenite cijelu dozu, a klip se ne može dalje potisnuti. Zadržavajući pritisak na klipu, izvucite iglu iz bolesnika. Sigurnosni štitnik za iglu prekrit će iglu čim otpustite klip.

### Primjena napunjene štrcaljke bez sigurnosnog štitnika za iglu

Primijenite dozu prema uobičajenom protokolu.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Hexal AG  
Industriestr. 25  
D-83607 Holzkirchen  
Njemačka

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Epoetin alfa HEXAL 1000 IU/0,5 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki  
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 otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki  
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 otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki  
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 otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki  
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 otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki  
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 otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki  
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 otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki  
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 otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki  
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 otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki  
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 otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki  
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 otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki  
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 otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki  
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 otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki  
EU/1/07/411/025  
EU/1/07/411/026  
EU/1/07/411/051  
EU/1/07/411/055  
EU/1/07/411/052

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 28. kolovoza 2007.

Datum posljednje obnove odobrenja: 18. lipnja 2012.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

### Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

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

### Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Sandoz GmbH  
Biochemiestr. 10  
A-6336 Langkampfen  
Austrija

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

- **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).



**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****VANJSKA KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Epoetin alfa HEXAL 1000 IU/0,5 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

epoetin alfa

**2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI**

1 napunjena štrcaljka od 0,5 ml sadrži 1000 međunarodnih jedinica (IU) što odgovara 8,4 mikrograma epoetina alfa.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari: natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, natrijev klorid, glicin, polisorbit 80, kloridna kiselina (za podešavanje pH), natrijev hidroksid (za podešavanje pH) i voda za injekcije.

Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki.

1 napunjena štrcaljka od 0,5 ml

6 napunjenih štrcaljki od 0,5 ml

1 napunjena štrcaljka od 0,5 ml sa zaštitnim mehanizmom za iglu

6 napunjenih štrcaljki od 0,5 ml sa zaštitnim mehanizmom za iglu

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Za supkutanu primjenu i intravensku primjenu.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Ne tresti.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati i prevoziti na hladnom (2 °C-8 °C).  
Ne zamrzavati.

Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Epoetin alfa HEXAL 1000 IU/0,5 ml

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
NALJEPNICA/ŠTRCALJKA**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Epoetin alfa HEXAL 1000 IU/0,5 ml injekcija

epoetin alfa  
i.v./s.c.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

**6. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****VANJSKA KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Epoetin alfa HEXAL 2000 IU/1 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

epoetin alfa

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

1 napunjena štrcaljka od 1 ml sadrži 2000 međunarodnih jedinica (IU) što odgovara 16,8 mikrograma epoetina alfa.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari: natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, natrijev klorid, glicin, polisorbit 80, kloridna kiselina (za podešavanje pH), natrijev hidroksid (za podešavanje pH) i voda za injekcije.

Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki.

1 napunjena štrcaljka od 1 ml

6 napunjenih štrcaljki od 1 ml

1 napunjena štrcaljka od 1 ml sa zaštitnim mehanizmom za iglu

6 napunjenih štrcaljki od 1 ml sa zaštitnim mehanizmom za iglu

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Za supkutanu primjenu i intravensku primjenu.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Ne tresti.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati i prevoziti na hladnom (2 °C-8 °C).  
Ne zamrzavati.

Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Epoetin alfa HEXAL 2000 IU/1 ml

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
NALJEPNICA/ŠTRCALJKA**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Epoetin alfa HEXAL 2000 IU/1 ml injekcija

epoetin alfa  
i.v./s.c.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

**6. DRUGO**



**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****VANJSKA KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Epoetin alfa HEXAL 3000 IU/0,3 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

epoetin alfa

**2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI**

1 napunjena štrcaljka od 0,3 ml sadrži 3000 međunarodnih jedinica (IU) što odgovara 25,2 mikrograma epoetina alfa.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari: natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, natrijev klorid, glicin, polisorbit 80, kloridna kiselina (za podešavanje pH), natrijev hidroksid (za podešavanje pH) i voda za injekcije.

Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki.

1 napunjena štrcaljka od 0,3 ml

6 napunjenih štrcaljki od 0,3 ml

1 napunjena štrcaljka od 0,3 ml sa zaštitnim mehanizmom za iglu

6 napunjenih štrcaljki od 0,3 ml sa zaštitnim mehanizmom za iglu

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Za supkutanu primjenu i intravensku primjenu.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Ne tresti.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati i prevoziti na hladnom (2 °C-8 °C).  
Ne zamrzavati.

Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Epoetin alfa HEXAL 3000 IU/0,3 ml

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
NALJEPNICA/ŠTRCALJKA**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Epoetin alfa HEXAL 3000 IU/0,3 ml injekcija

epoetin alfa  
i.v./s.c.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

**6. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****VANJSKA KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Epoetin alfa HEXAL 4000 IU/0,4 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

epoetin alfa

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

1 napunjena štrcaljka od 0,4 ml sadrži 4000 međunarodnih jedinica (IU) što odgovara 33,6 mikrograma epoetina alfa.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari: natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, natrijev klorid, glicin, polisorbitat 80, kloridna kiselina (za podešavanje pH), natrijev hidroksid (za podešavanje pH) i voda za injekcije.

Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki.

1 napunjena štrcaljka od 0,4 ml

6 napunjenih štrcaljki od 0,4 ml

1 napunjena štrcaljka od 0,4 ml sa zaštitnim mehanizmom za iglu

6 napunjenih štrcaljki od 0,4 ml sa zaštitnim mehanizmom za iglu

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Za supkutanu primjenu i intravensku primjenu.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Ne tresti.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati i prevoziti na hladnom (2 °C-8 °C).  
Ne zamrzavati.

Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Epoetin alfa HEXAL 4000 IU/0,4 ml

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
NALJEPNICA/ŠTRCALJKA**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Epoetin alfa HEXAL 4000 IU/0,4 ml injekcija

epoetin alfa  
i.v./s.c.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

**6. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****VANJSKA KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Epoetin alfa HEXAL 5000 IU/0,5 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

epoetin alfa

**2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI**

1 napunjena štrcaljka od 0,5 ml sadrži 5000 međunarodnih jedinica (IU) što odgovara 42,0 mikrograma epoetina alfa.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari: natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, natrijev klorid, glicin, polisorbit 80, kloridna kiselina (za podešavanje pH), natrijev hidroksid (za podešavanje pH) i voda za injekcije.

Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki.

1 napunjena štrcaljka od 0,5 ml

6 napunjenih štrcaljki od 0,5 ml

1 napunjena štrcaljka od 0,5 ml sa zaštitnim mehanizmom za iglu

6 napunjenih štrcaljki od 0,5 ml sa zaštitnim mehanizmom za iglu

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Za supkutanu primjenu i intravensku primjenu.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Ne tresti.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati i prevoziti na hladnom (2 °C-8 °C).  
Ne zamrzavati.

Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Epoetin alfa HEXAL 5000 IU/0,5 ml

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:



**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
NALJEPNICA/ŠTRCALJKA**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Epoetin alfa HEXAL 5000 IU/0,5 ml injekcija

epoetin alfa  
i.v./s.c.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

**6. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**VANJSKA KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Epoetin alfa HEXAL 6000 IU/0,6 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

epoetin alfa

**2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI**

1 napunjena štrcaljka od 0,6 ml sadrži 6000 međunarodnih jedinica (IU) što odgovara 50,4 mikrograma epoetina alfa.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari: natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, natrijev klorid, glicin, polisorbitat 80, kloridna kiselina (za podešavanje pH), natrijev hidroksid (za podešavanje pH) i voda za injekcije.

Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki.

1 napunjena štrcaljka od 0,6 ml

6 napunjenih štrcaljki od 0,6 ml

1 napunjena štrcaljka od 0,6 ml sa zaštitnim mehanizmom za iglu

6 napunjenih štrcaljki od 0,6 ml sa zaštitnim mehanizmom za iglu

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Za supkutanu primjenu i intravensku primjenu.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Ne tresti.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati i prevoziti na hladnom (2 °C-8 °C).  
Ne zamrzavati.

Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Epoetin alfa HEXAL 6000 IU/0,6 ml

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
NALJEPNICA/ŠTRCALJKA**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Epoetin alfa HEXAL 6000 IU/0,6 ml injekcija

epoetin alfa  
i.v./s.c.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

**6. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****VANJSKA KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Epoetin alfa HEXAL 7000 IU/0,7 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

epoetin alfa

**2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI**

1 napunjena štrcaljka od 0,7 ml sadrži 7000 međunarodnih jedinica (IU) što odgovara 58,8 mikrograma epoetina alfa.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari: natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, natrijev klorid, glicin, polisorbitat 80, kloridna kiselina (za podešavanje pH), natrijev hidroksid (za podešavanje pH) i voda za injekcije.

Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki.

1 napunjena štrcaljka od 0,7 ml

6 napunjenih štrcaljki od 0,7 ml

1 napunjena štrcaljka od 0,7 ml sa zaštitnim mehanizmom za iglu

6 napunjenih štrcaljki od 0,7 ml sa zaštitnim mehanizmom za iglu

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Za supkutanu primjenu i intravensku primjenu.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Ne tresti.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati i prevoziti na hladnom (2 °C-8 °C).  
Ne zamrzavati.

Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Epoetin alfa HEXAL 7000 IU/0,7 ml

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
NALJEPNICA/ŠTRCALJKA**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Epoetin alfa HEXAL 7000 IU/0,7 ml injekcija

epoetin alfa  
i.v./s.c.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

**6. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****VANJSKA KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Epoetin alfa HEXAL 8000 IU/0,8 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

epoetin alfa

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

1 napunjena štrcaljka od 0,8 ml sadrži 8000 međunarodnih jedinica (IU) što odgovara 67,2 mikrograma epoetina alfa.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari: natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, natrijev klorid, glicin, polisorbit 80, kloridna kiselina (za podešavanje pH), natrijev hidroksid (za podešavanje pH) i voda za injekcije.

Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki.

1 napunjena štrcaljka od 0,8 ml

6 napunjenih štrcaljki od 0,8 ml

1 napunjena štrcaljka od 0,8 ml sa zaštitnim mehanizmom za iglu

6 napunjenih štrcaljki od 0,8 ml sa zaštitnim mehanizmom za iglu

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Za supkutanu primjenu i intravensku primjenu

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Ne tresti.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

EXP



**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati i prevoziti na hladnom (2 °C-8 °C).  
Ne zamrzavati.

Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Epoetin alfa HEXAL 8000 IU/0,8 ml

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
NALJEPNICA/ŠTRCALJKA**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Epoetin alfa HEXAL 8000 IU/0,8 ml injekcija

epoetin alfa  
i.v./s.c.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

**6. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****VANJSKA KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Epoetin alfa HEXAL 9000 IU/0,9 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

epoetin alfa

**2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI**

1 napunjena štrcaljka od 0,9 ml sadrži 9000 međunarodnih jedinica (IU) što odgovara 75,6 mikrograma epoetina alfa.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari: natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, natrijev klorid, glicin, polisorbit 80, kloridna kiselina (za podešavanje pH), natrijev hidroksid (za podešavanje pH) i voda za injekcije.

Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki.

1 napunjena štrcaljka od 0,9 ml

6 napunjenih štrcaljki od 0,9 ml

1 napunjena štrcaljka od 0,9 ml sa zaštitnim mehanizmom za iglu

6 napunjenih štrcaljki od 0,9 ml sa zaštitnim mehanizmom za iglu

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Za supkutanu primjenu i intravensku primjenu.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Ne tresti.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati i prevoziti na hladnom (2 °C-8 °C).  
Ne zamrzavati.

Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Epoetin alfa HEXAL 9000 IU/0,9 ml

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
NALJEPNICA/ŠTRCALJKA**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Epoetin alfa HEXAL 9000 IU/0,9 ml injekcija

epoetin alfa  
i.v./s.c.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

**6. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****VANJSKA KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Epoetin alfa HEXAL 10 000 IU/1 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

epoetin alfa

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

1 napunjena štrcaljka od 1 ml sadrži 10 000 međunarodnih jedinica (IU) što odgovara 84,0 mikrograma epoetina alfa.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari: natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, natrijev klorid, glicin, polisorbit 80, kloridna kiselina (za podešavanje pH), natrijev hidroksid (za podešavanje pH) i voda za injekcije.

Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki.

1 napunjena štrcaljka od 1 ml

6 napunjenih štrcaljki od 1 ml

1 napunjena štrcaljka od 1 ml sa zaštitnim mehanizmom za iglu

6 napunjenih štrcaljki od 1 ml sa zaštitnim mehanizmom za iglu

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Za supkutanu primjenu i intravensku primjenu.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Ne tresti.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati i prevoziti na hladnom (2 °C-8 °C).  
Ne zamrzavati.

Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Epoetin alfa HEXAL 10 000 IU/1 ml

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
NALJEPNICA/ŠTRCALJKA**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Epoetin alfa HEXAL 10 000 IU/1 ml injekcija

epoetin alfa  
i.v./s.c.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

**6. DRUGO**



**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****VANJSKA KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Epoetin alfa HEXAL 20 000 IU/0,5 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

epoetin alfa

**2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI**

1 napunjena štrcaljka od 0,5 ml sadrži 20 000 međunarodnih jedinica (IU) što odgovara 168,0 mikrograma epoetina alfa.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari: natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, natrijev klorid, glicin, polisorbitat 80, kloridna kiselina (za podešavanje pH), natrijev hidroksid (za podešavanje pH) i voda za injekcije.

Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki.

1 napunjena štrcaljka od 0,5 ml

6 napunjenih štrcaljki od 0,5 ml

1 napunjena štrcaljka od 0,5 ml sa zaštitnim mehanizmom za iglu

4 napunjene štrcaljke od 0,5 ml sa zaštitnim mehanizmom za iglu

6 napunjenih štrcaljki od 0,5 ml sa zaštitnim mehanizmom za iglu

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Za supkutanu primjenu i intravensku primjenu.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Ne tresti.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati i prevoziti na hladnom (2 °C-8 °C).  
Ne zamrzavati.

Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Epoetin alfa HEXAL 20 000 IU/0,5 ml

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
NALJEPNICA/ŠTRCALJKA**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Epoetin alfa HEXAL 20 000 IU/0,5 ml injekcija

epoetin alfa  
i.v./s.c.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

**6. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****VANJSKA KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Epoetin alfa HEXAL 30 000 IU/0,75 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki  
epoetin alfa

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

1 napunjena štrcaljka od 0,75 ml sadrži 30 000 međunarodnih jedinica (IU) što odgovara  
252,0 mikrograma epoetina alfa.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari: natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, natrijev klorid,  
glicin, polisorbit 80, kloridna kiselina (za podešavanje pH), natrijev hidroksid (za podešavanje pH)  
i voda za injekcije.  
Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki.  
1 napunjena štrcaljka od 0,75 ml  
6 napunjenih štrcaljki od 0,75 ml  
1 napunjena štrcaljka od 0,75 ml sa zaštitnim mehanizmom za iglu  
4 napunjene štrcaljke od 0,75 ml sa zaštitnim mehanizmom za iglu  
6 napunjenih štrcaljki od 0,75 ml sa zaštitnim mehanizmom za iglu

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Za supkutanu primjenu i intravensku primjenu.  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Ne tresti.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati i prevoziti na hladnom (2 °C-8 °C).  
Ne zamrzavati.

Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Epoetin alfa HEXAL 30 000 IU/0,75 ml

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
NALJEPNICA/ŠTRCALJKA**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Epoetin alfa HEXAL 30 000 IU/0,75 ml injekcija

epoetin alfa  
i.v./s.c.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

**6. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****VANJSKA KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Epoetin alfa HEXAL 40 000 IU/1 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

epoetin alfa

**2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI**

1 napunjena štrcaljka od 1 ml sadrži 40 000 međunarodnih jedinica (IU) što odgovara 336,0 mikrograma epoetina alfa.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari: natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, natrijev klorid, glicin, polisorbitat 80, kloridna kiselina (za podešavanje pH), natrijev hidroksid (za podešavanje pH) i voda za injekcije.

Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki.

1 napunjena štrcaljka od 1 ml

6 napunjenih štrcaljki od 1 ml

1 napunjena štrcaljka od 1 ml sa zaštitnim mehanizmom za iglu

4 napunjene štrcaljke od 1 ml sa zaštitnim mehanizmom za iglu

6 napunjenih štrcaljki od 1 ml sa zaštitnim mehanizmom za iglu

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Za supkutanu primjenu i intravensku primjenu.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Ne tresti.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati i prevoziti na hladnom (2 °C-8 °C).  
Ne zamrzavati.

Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Epoetin alfa HEXAL 40 000 IU/1 ml

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:



**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
NALJEPNICA/ŠTRCALJKA**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Epoetin alfa HEXAL 40 000 IU/1 ml injekcija

epoetin alfa  
i.v./s.c.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

**6. DRUGO**

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

**Epoetin alfa HEXAL 1000 IU/0,5 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki**

**Epoetin alfa HEXAL 2000 IU/1 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki**

**Epoetin alfa HEXAL 3000 IU/0,3 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki**

**Epoetin alfa HEXAL 4000 IU/0,4 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki**

**Epoetin alfa HEXAL 5000 IU/0,5 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki**

**Epoetin alfa HEXAL 6000 IU/0,6 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki**

**Epoetin alfa HEXAL 7000 IU/0,7 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki**

**Epoetin alfa HEXAL 8000 IU/0,8 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki**

**Epoetin alfa HEXAL 9000 IU/0,9 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki**

**Epoetin alfa HEXAL 10 000 IU/1 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki**

**Epoetin alfa HEXAL 20 000 IU/0,5 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki**

**Epoetin alfa HEXAL 30 000 IU/0,75 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki**

**Epoetin alfa HEXAL 40 000 IU/1 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki**  
epoetin alfa

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

### **Što se nalazi u ovoj uputi**

1. Što je Epoetin alfa HEXAL i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Epoetin alfa HEXAL
3. Kako primjenjivati Epoetin alfa HEXAL
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Epoetin alfa HEXAL
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### **1. Što je Epoetin alfa HEXAL i za što se koristi**

Epoetin alfa HEXAL sadrži djelatnu tvar epoetin alfa, protein koji potiče koštanu srž da proizvodi više crvenih krvnih stanica koje sadrže hemoglobin (tvar koja prenosi kisik). Epoetin alfa je kopija ljudskog proteina eritropoetina i djeluje na isti način.

**Epoetin alfa HEXAL se primjenjuje za liječenje simptomatske anemije prouzročene bolešću bubrega:**

- u djece na hemodijalizi
- u odraslih na hemodijalizi ili peritonealnoj dijalizi
- u odraslih s teškom anemijom koji još nisu započeli dijalizu

Ako imate bolest bubrega, možda nemate dovoljno crvenih krvnih stanica ako Vaši bubrezi ne stvaraju dovoljno eritropoetina (neophodan za stvaranje crvenih krvnih stanica). Epoetin alfa HEXAL se propisuje za poticanje koštane srži na stvaranje više crvenih krvnih stanica.

**Epoetin alfa HEXAL se primjenjuje za liječenje anemije u odraslih koji primaju kemoterapiju** zbog solidnog tumora, zloćudnog limfoma ili multiplog mijeloma (rak koštane srži) i kod kojih bi mogla postojati potreba za transfuzijom krvi. Epoetin alfa HEXAL može smanjiti potrebu za transfuzijom krvi u tih bolesnika.

**Epoetin alfa HEXAL se primjenjuje u odraslih s umjerenom anemijom koji daju krv prije odlaska na operaciju**, kako bi im se ta krv mogla vratiti tijekom ili nakon operacije. Budući da Epoetin alfa HEXAL potiče stvaranje crvenih krvnih stanica, liječnici mogu uzeti veću količinu krvi od tih bolesnika.

**Epoetin alfa HEXAL se primjenjuje u odraslih osoba s umjerenom anemijom kojima predstoji veliki ortopedski kirurški zahvat** (na primjer, operacija zamjene kuka ili koljena), radi smanjivanja moguće potrebe za transfuzijama krvi.

**Epoetin alfa HEXAL se primjenjuje za liječenje anemije u odraslih osoba s poremećajem koštane srži koji uzrokuje teške poremećaje u stvaranju krvnih stanica (mijelodisplastični sindromi).** Epoetin alfa HEXAL može smanjiti potrebu za transfuzijom krvi.

## **2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Epoetin alfa HEXAL**

**Nemojte primjenjivati Epoetin alfa HEXAL:**

- **ako ste alergični** na epoetin alfa ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- **ako Vam je dijagnosticirana izolirana aplazija crvene krvne loze** (koštana srž ne može proizvesti dovoljno crvenih krvnih stanica) nakon prethodnog liječenja bilo kojim lijekom koji potiče stvaranje crvenih krvnih stanica (uključujući Epoetin alfa HEXAL). Vidjeti dio 4.
- **ako imate povišen krvni tlak** koji nije odgovarajuće kontroliran lijekovima.
- za poticanje stvaranja crvenih krvnih stanica (kako bi Vam liječnici mogli uzeti veću količinu krvi) **ako ne možete dobiti transfuziju vlastite krvi** tijekom ili nakon operacije.
- **ako se pripremate za veliki elektivni ortopedski kirurški zahvat** (kao što je operacija kuka ili koljena) i:
  - imate tešku bolest srca
  - imate teške poremećaje vena i arterija
  - nedavno ste imali srčani ili moždani udar
  - ne smijete uzimati lijekove za sprječavanje zgrušavanja krviEpoetin alfa HEXAL možda nije pogodan za Vas. Razgovarajte o tome s Vašim liječnikom. Nekim su osobama za vrijeme primanja Epoetin alfa HEXALa potrebni lijekovi koji smanjuju rizik od krvnih ugrušaka. **Ako ne smijete uzimati lijekove za sprječavanje zgrušavanja krvi, ne smijete primati Epoetin alfa HEXAL.**

**Upozorenja i mjere opreza:**

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite Epoetin alfa HEXAL.

**Epoetin alfa HEXAL i drugi lijekovi koji potiču stvaranje crvenih krvnih stanica mogu povećati rizik od nastajanja krvnih ugrušaka u svih bolesnika. Taj rizik može biti veći ako imate druge rizične čimbenike za nastanak krvnih ugrušaka (na primjer, ako ste prije imali krvni ugrušak ili imate prekomjernu tjelesnu težinu, šećernu bolest, srčanu bolest ili dugo ležite zbog operacije ili bolesti).** Molimo Vas da obavijestite svog liječnika o bilo kojoj od tih stvari. Vaš liječnik će Vam pomoći odlučiti je li Epoetin alfa HEXAL pogodan za Vas.

**Važno je da obavijestite liječnika** ako se nešto od sljedećeg odnosi na Vas. Možda ćete i dalje moći primati Epoetin alfa HEXAL, ali prvo razgovarajte o tome s Vašim liječnikom.

**Ako znate da bolujete ili da ste bolovali od:**

- **povišenog krvnog tlaka;**
- **epileptičkih napadaja;**
- **bolesti jetre;**
- **anemije zbog drugih uzroka;**
- **porfirije (rijetki poremećaj krvi).**

**Ako ste bolesnik koji ima rak** morate znati da lijekovi koji potiču stvaranje crvenih krvnih stanica (kao Epoetin alfa HEXAL) mogu djelovati kao čimbenici rasta i tako teoretski mogu utjecati na daljnje napredovanje raka.

**Ovisno o Vašoj situaciji, transfuzija krvi može biti pogodniji izbor. Molimo porazgovarajte o tome sa svojim liječnikom.**

**Ako imate hepatitis C i primete interferon i ribavirin,** trebate o tome razgovarati s Vašim liječnikom jer je kombinacija epoetina alfa s interferonom i ribavirinom u rijetkim slučajevima dovela do gubitka djelovanja i razvoja stanja pod nazivom izolirana aplazija crvene krvne loze (engl. *pure red cell aplasia*, PRCA), teškog oblika anemije. Epoetin alfa HEXAL nije odobren za liječenje anemije povezane s hepatitisom C.

**Ako ste bolesnik koji ima kronično zatajenje bubrega,** a posebice ako ne odgovorate na terapiju Epoetin alfa HEXALom na primjeren način, Vaš će liječnik provjeriti Vašu dozu Epoetin alfa HEXALa jer opetovano povećavanje doze Epoetin alfa HEXALa ako ne odgovarate na liječenje, može povećati rizik od tegoba sa srcem ili krvnim žilama te može povećati rizik od srčanog udara, moždanog udara i smrti.

**Ako ste bolesnik koji ima rak,** morate znati da primjena Epoetin alfa HEXALa može biti povezana s kraćim preživljenjem i višom stopom smrti u bolesnika s rakom glave i vrata i metastatskim rakom dojke koji primaju kemoterapiju.

**Budite posebno oprezni s drugim lijekovima koji potiču stvaranje crvenih krvnih stanica:**

Epoetin alfa HEXAL pripada skupini lijekova koji potiču stvaranje crvenih krvnih stanica kao što to čini ljudski protein eritropoetin. Liječnik ili medicinska sestra će uvijek točno zabilježiti koji lijek uzimate. Ako za vrijeme liječenja dobijete neki drugi lijek iz ove skupine koji nije Epoetin alfa HEXAL, razgovarajte o tome sa svojim liječnikom ili ljekarnikom prije nego što ga uzmete.

**Potreban je poseban oprez pri primjeni lijeka Epoetin alfa HEXAL:**

Prijavljene su ozbiljne kožne reakcije, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) i toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN), povezane s liječenjem epoetinom.

Prvotno se Stevens-Johnsonov sindrom / toksična epidermalna nekroliza može pojaviti u obliku crvenkastih mrlja nalik na metu ili u obliku okruglih područja često sa središnjim mjehurićima na trupu. Mogu se pojaviti i vriedovi u ustima, grlu, nosu, genitalijama i očima (crvene i otečene oči). Ovim ozbiljnim kožnim osipima često prethode vrućica i/ili simptomi nalik gripi. Osipi mogu prerasti u široko rasprostranjeno ljuštenje kože i po život opasne komplikacije.

U slučaju nastanka ozbiljnog osipa ili drugih kožnih simptoma, prestanite uzimati lijek Epoetin alfa HEXAL i odmah se obratite svojem liječniku ili potražite medicinsku pomoć.

### **Drugi lijekovi i Epoetin alfa HEXAL**

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

**Ako uzimate lijek koji se zove ciklosporin** (uzima se npr., nakon presađivanja bubrega), liječnik će raditi krvne pretrage kako bi provjerio razinu ciklosporina dok primete Epoetin alfa HEXAL.

**Dodaci sa željezom i drugi pripravci za jačanje krvi** mogu povećati djelotvornost Epoetin alfa HEXALa. Liječnik će odlučiti je li ispravno da ih uzimate.

**Ako morate ići u bolnicu, na kliniku ili obiteljskom liječniku**, recite im da se liječite Epoetin alfa HEXALom. To može utjecati na druga liječenja ili rezultate pretraga.

### **Trudnoća i dojenje**

**Važno je obavijestiti liječnika** ako se nešto od sljedećeg odnosi na Vas. Možda ćete i dalje moći primati Epoetin alfa HEXAL, ali prvo razgovarajte o tome sa svojim liječnikom:

- **ako ste trudni**, ili mislite da biste mogli biti trudni.
- **ako dojite**.

### **Epoetin alfa HEXAL sadrži natrij**

Epoetin alfa HEXAL sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

## **3. Kako primjenjivati Epoetin alfa HEXAL**

**Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik.** Provjerite s liječnikom ako niste sigurni.

**Liječnik Vam je napravio krvne pretrage** i odlučio da Vam je potreban Epoetin alfa HEXAL.

Epoetin alfa HEXAL se može dati injekcijom:

- u venu **ili** cjevčicu koja ulazi u venu (intravenski)
- **ili** pod kožu (supkutano).

Liječnik će odlučiti kako će se davati injekcija Epoetin alfa HEXAL. Injekcije će Vam obično davati liječnik, medicinska sestra ili drugi zdravstveni radnik. Pojedine osobe, ovisno o tome zašto im treba liječenje Epoetin alfa HEXALom, mogu kasnije naučiti kako da same sebi daju injekciju pod kožu: vidjeti *Upute za samostalnu primjenu injekcije Epoetin alfa HEXAL* na kraju ove upute.

Epoetin alfa HEXAL ne smijete koristiti:

- nakon isteka roka valjanosti na naljepnici i vanjskom pakiranju
- ako ste sigurni ili mislite da je lijek možda bio slučajno zamrznut ili
- ako je hladnjak u kojem se čuvao lijek bio u kvaru.

Doza Epoetin alfa HEXALa koju primete temelji se na Vašoj tjelesnoj težini u kilogramima. Uzrok Vaše anemije također je faktor koji liječnik uzima u obzir kad odlučuje o odgovarajućoj dozi.

**Liječnik će Vam redovito nadzirati krvni tlak** dok primete Epoetin alfa HEXAL.

## Osobe s bolešću bubrega

- Liječnik će Vam održavati razinu hemoglobina na vrijednostima između 10 i 12 g/dl, jer visoka razina hemoglobina može povećati rizik od krvnih ugrušaka i smrti. U djece se razina hemoglobina mora održavati između 9,5 i 11 g/dl.
- **Uobičajena početna doza** Epoetin alfa HEXALa za odrasle i djecu je 50 međunarodnih jedinica (IU) po kilogramu (/kg) tjelesne težine i daje se tri puta tjedno. Bolesnicima na peritonealnoj dijalizi Epoetin alfa HEXAL se može davati dva puta tjedno.
- Odraslima i djeci Epoetin alfa HEXAL se daje ili kao injekcija u venu (intravenski) ili kroz cjevčicu koja ulazi u venu. Kada taj pristup (putem vene ili cjevčice) nije lako dostupan, Vaš liječnik može odlučiti da se Epoetin alfa HEXAL treba ubrizgavati pod kožu (supkutano). To se odnosi na bolesnike na dijalizi i bolesnike koji još nisu na dijalizi.
- Liječnik će redovito raditi krvne pretrage da vidi kako Vaša anemija odgovara na liječenje i možda će prilagoditi dozu, obično ne češće od svaka četiri tjedna. Treba izbjegavati porast hemoglobina za više od 2 g/dl tijekom razdoblja od četiri tjedna.
- Nakon što se anemija ispravi, liječnik će nastaviti s redovitim krvnim pretragama. Dodatno Vam može prilagoditi dozu i učestalost primjene Epoetin alfa HEXALa kako bi se održao odgovor na liječenje. Vaš će liječnik primijeniti najnižu učinkovitu dozu za kontrolu simptoma anemije.
- Ako ne budete odgovarali na liječenje Epoetin alfa HEXALom na odgovarajući način, Vaš će liječnik provjeriti Vašu dozu i obavijestiti Vas ako trebate promijeniti doze Epoetin alfa HEXALa.
- Ako ste na duljem intervalu doziranja (duljem od jedanput tjedno) Epoetin alfa HEXALa možda nećete moći održati odgovarajuće razine hemoglobina i možda će Vam biti potrebno povisiti dozu ili učestalost primjene Epoetin alfa HEXALa.
- Možda ćete prije i tijekom terapije Epoetin alfa HEXALom dobivati dodatke sa željezom kako bi liječenje bilo djelotvornije.
- Ako u vrijeme početka liječenja Epoetin alfa HEXALom idete na dijalizu, možda će biti potrebno prilagoditi raspored dijalize. O tome će odlučiti Vaš liječnik.

## Odrasli koji primaju kemoterapiju

- Liječnik može započeti liječenje Epoetin alfa HEXALom ako Vam je vrijednost hemoglobina 10 g/dl ili manje.
- Liječnik će održavati razinu Vašeg hemoglobina između 10 i 12 g/dl jer visoka razina hemoglobina može povećati rizik od krvnih ugrušaka i smrti.
- Početna doza je 150 IU po kilogramu tjelesne težine tri puta tjedno **ili** 450 IU po kilogramu tjelesne težine jednom tjedno.
- Epoetin alfa HEXAL se daje injekcijom pod kožu.
- Liječnik će zatražiti krvne pretrage i možda prilagoditi dozu, ovisno o odgovoru Vaše anemije na liječenje Epoetin alfa HEXALom.
- Možda ćete prije i tijekom terapije Epoetin alfa HEXALom dobivati dodatke sa željezom kako bi liječenje bilo djelotvornije.
- Obično ćete nastaviti s liječenjem Epoetin alfa HEXALom još mjesec dana nakon završetka kemoterapije.

## Odrasli koji doniraju vlastitu krv

- **Uobičajena doza** je 600 IU po kilogramu tjelesne težine dva puta tjedno.
- Epoetin alfa HEXAL se daje injekcijom u venu, odmah nakon što ste donirali krv tijekom 3 tjedna prije operacije.
- Možda ćete prije i tijekom terapije Epoetin alfa HEXALom dobivati dodatke sa željezom kako bi liječenje bilo djelotvornije.

## Odrasli u kojih se planira veliki ortopedski kirurški zahvat

- **Preporučena doza** je 600 IU po kilogramu tjelesne težine jednom tjedno.

- Epoetin alfa HEXAL se daje injekcijom pod kožu svaki tjedan tijekom tri tjedna prije kirurškog zahvata i na sam dan kirurškog zahvata.
- Ako postoji medicinska potreba za skraćanje vremena do kirurškog zahvata, dobivat ćete dnevne doze od 300 IU/kg do deset dana prije kirurškog zahvata, na sam dan kirurškog zahvata i tijekom prva četiri dana nakon kirurškog zahvata.
- Ako krvne pretrage pokažu da Vam je hemoglobin prije kirurškog zahvata previsok, liječenje će se prekinuti.
- Možda ćete prije i tijekom terapije Epoetin alfa HEXALom dobivati dodatke sa željezom kako bi liječenje bilo djelotvornije.

### **Odrasli s mijelodisplastičnim sindromom**

- Liječnik može započeti liječenje Epoetin alfa HEXALom ako Vam je vrijednost hemoglobina 10 g/dl ili manje. Cilj liječenja jest zadržati razine hemoglobina između 10 i 12 g/dl jer veće razine hemoglobina mogu povećati rizik za stvaranje krvnih ugrušaka i smrt.
- Epoetin alfa HEXAL se daje injekcijom pod kožu.
- Početna doza je 450 IU po kilogramu tjelesne težine jednom tjedno.
- Liječnik će zatražiti krvne pretrage i možda prilagoditi dozu, ovisno o odgovoru Vaše anemije na liječenje Epoetin alfa HEXALom.

### **Upute za samostalno injiciranje Epoetin alfa HEXALa**

Na početku liječenja Epoetin alfa HEXAL će Vam obično injicirati liječnik ili medicinska sestra. Kasnije Vaš liječnik može predložiti da Vi ili Vaš njegovatelj naučite kako sami davati Epoetin alfa HEXAL pod kožu (*supkutano*).

- **Nemojte pokušavati sami sebi dati injekciju ako Vas o tome nisu posebno podučili liječnik ili medicinska sestra.**
- **Uvijek primijenite Epoetin alfa HEXAL točno onako kako su Vam rekli liječnik ili medicinska sestra.**
- **Pazite da ubrizgate samo onu količinu tekućine kako su Vas uputili liječnik ili medicinska sestra.**
- **Primijenite Epoetin alfa HEXAL samo ako je bio čuvan na ispravan način – vidjeti dio 5, *Kako čuvati Epoetin alfa HEXAL*.**
- **Prije primjene, ostavite štrcaljku Epoetin alfa HEXALa izvan hladnjaka dok ne postigne sobnu temperaturu. Za to je obično potrebno između 15 i 30 minuta. Primijenite štrcaljku u roku od 3 dana nakon što ste je izvadili iz hladnjaka.**

### **Iz jedne štrcaljke uzmite samo jednu dozu lijeka Epoetin alfa HEXAL.**

Ako se Epoetin alfa HEXAL ubrizgava pod kožu (*supkutano*), ubrizgana količina obično nije veća od jednog mililitra (1 ml) u jednoj injekciji.

Epoetin alfa HEXAL se daje sam i ne smije se miješati s drugim tekućinama za injekciju.

**Nemojte tresti štrcaljke Epoetin alfa HEXAL.** Duže snažno protresanje može oštetiti lijek. Ako se lijek snažno protresao, nemojte ga primijeniti.

Upute za samostalnu primjenu injekcije Epoetin alfa HEXAL nalaze se na kraju ove upute.

### **Ako primijenite više Epoetin alfa HEXALa nego što ste trebali**

Ako mislite da je ubrizgano previše lijeka Epoetin alfa HEXAL, odmah o tome obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru. Nuspojave zbog predoziranja Epoetin alfa HEXALom su malo vjerojatne.



## Ako ste zaboravili primijeniti Epoetin alfa HEXAL

Sljedeću injekciju trebate primiti čim se sjetite. Ako je već dan kada primete sljedeću injekciju, zaboravite onu koju ste propustili i nastavite s injekcijama prema uobičajenom rasporedu. Nemojte primijeniti dvostruku dozu lijeka kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku.

### 4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

**Odmah obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru** ako primijetite bilo koju nuspojavu navedenu na ovom popisu.

#### Vrlo česte nuspojave

Mogu se javiti kod više od 1 na 10 osoba.

- **Proljev**
- **Osjećaj mučnine u trbuhu**
- **Povraćanje**
- **Vrućica**
- **Kongestija dišnih puteva** poput začepljenog nosa i bolnog grla prijavljena je u bolesnika s bolešću bubrega koji još nisu na dijalizi.

#### Česte nuspojave

Mogu se javiti u do 1 na 10 osoba.

- **Povišen krvni tlak. Glavobolje**, osobito iznenadne, probadajuće, migreni nalik glavobolje, **osjećaj smetenosti ili napadaji** mogu biti znakovi naglog povišenja krvnog tlaka. To zahtijeva hitno liječenje. Povišen krvni tlak može zahtijevati liječenje lijekovima (ili će se lijekovi koje već uzimate zbog povišenog krvnog tlaka morati prilagoditi).
- **Krvni ugrušci** (uključujući duboku vensku trombozu i emboliju) koji mogu zahtijevati hitno liječenje. Možete imati **bol u prsištu, nedostatak zraka i bolni otok i crvenilo, obično na nozi**, kao simptome.
- **Kašalj**
- **Kožni osipi, što može biti posljedica alergijske reakcije**
- **Bolovi u kostima ili mišićima**
- **Simptomi nalik gripi**, kao što su glavobolja, tupi bolovi i probadanje u zglobovima, osjećaj slabosti, zimica, umor i omaglica. Ovi simptomi mogu biti češći na početku liječenja. Ako imate ove simptome tijekom injekcije u venu, sporije davanje injekcije može pomoći da se ti simptomi ubuduće izbjegnu.
- **Crvenilo, pečenje i bol na mjestu injekcije**
- **Oticanje gležnjeva, stopala ili prstiju na rukama**
- **Bol u ruci ili nozi**

#### Manje česte nuspojave

Mogu se javiti u do 1 na 100 osoba.

- **Visoke razine kalija u krvi** koje mogu uzrokovati poremećaj srčanog ritma (to je vrlo česta nuspojava u bolesnika na dijalizi)
- **Napadaji**
- **Začepljivost nosa ili dišnih puteva**
- **Alergijska reakcija**
- **Koprivnjača**

### Rijetke nuspojave

Mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba.

- **Simptomi izolirane aplazije crvene loze (engl. PRCA)**

Izolirana aplazija crvene loze znači da koštana srž ne stvara dovoljno crvenih krvnih stanica.

Izolirana aplazija crvene loze uzrokuje **iznenadnu i tešku anemiju**. **Simptomi su:**

- **neobičajan umor,**
- **osjećaj omaglice,**
- **nedostatak zraka.**

Izolirana aplazija crvene loze je vrlo rijetko prijavljena uglavnom u bolesnika s bolesti bubrega nakon više mjeseci i godina liječenja epoetinom alfa i drugim lijekovima koji potiču stvaranje crvenih krvnih stanica.

- Može doći do povećanja broja krvnih pločica (koje se još zovu trombociti), koje normalno sudjeluju u stvaranju krvnih ugrušaka, osobito na početku liječenja. Vaš liječnik će to provjeriti.
- Teška alergijska reakcija koja može uključivati:
  - nateklo lice, usne, usta, jezik ili grlo,
  - otežano gutanje ili disanje,
  - osip koji svrbi (koprivnjača).
- Problem s krvi koji može uzrokovati bol, urin tamne boje ili povećanu osjetljivost kože na sunčevu svjetlost (porfirija).

Ako ste na hemodijalizi:

- **Krvni ugrušci** (tromboza) mogu se pojaviti u spoju za dijalizu. To je vjerojatnije ako imate nizak krvni tlak ili komplikacije fistule.
- **Krvni ugrušci** se mogu pojaviti i u samom sustavu za hemodijalizu. Liječnik će Vam možda povisiti dozu heparina tijekom dijalize.

Prijavljeni su ozbiljni kožni osipi, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu, povezani s liječenjem epoetinom. Mogu se pojaviti u obliku crvenkastih mrlja nalik na metu ili u obliku okruglih područja često sa središnjim mjehurićima na trupu, ljuštenja kože, vrijedova u ustima, grlu, nosu, genitalijama i očima te im mogu prethoditi vrućica i simptomi nalik gripi. Prestanite primjenjivati lijek Epoetin alfa HEXAL u slučaju nastanka tih simptoma i odmah se obratite svojem liječniku ili potražite medicinsku pomoć. Vidjeti također dio 2.

**Odmah obavijestite liječnika ili medicinsku sestru** ako primijetite bilo koju od ovih nuspojava ili ako primijetite bilo kakve druge učinke dok primete Epoetin alfa HEXAL.

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, medicinsku sestru ili ljekarnika.

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## 5. Kako čuvati Epoetin alfa HEXAL

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji iza oznake „EXP“.
- Čuvati i prevoziti na hladnom (2 °C – 8 °C).
- Možete izvaditi Epoetin alfa HEXAL iz hladnjaka i čuvati ga na sobnoj temperaturi (do 25 °C) najviše 3 dana. Nakon što ste jednom izvadili štrcaljku iz hladnjaka i ona je postigla sobnu temperaturu (do 25 °C) morate je primijeniti u roku od 3 dana ili je baciti.
- Ne zamrzavati ili tresti.
- Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite da

- je lijek bio slučajno zamrznut, ili
- je došlo do kvara hladnjaka,
- je tekućina obojena ili se u njoj vide plutajuće čestice,
- je pakiranje oštećeno.

**Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad.** Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### Što Epoetin alfa HEXAL sadrži

- **Djelatna tvar je:** epoetin alfa (količinu vidjeti u tablici niže).
- **Drugi sastojci su:** natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, natrijev klorid, glicin, polisorbitat 80, kloridna kiselina (za podešavanje pH), natrijev hidroksid (za podešavanje pH) i voda za injekcije.

### Kako Epoetin alfa HEXAL izgleda i sadržaj pakiranja

Epoetin alfa HEXAL je dostupan u obliku bistro, bezbojne otopine za injekciju u napunjenoj štrcaljki. Štrcaljke su zatvorene u blisteru.

Oblik	Odgovarajući oblici po količini/volumenu za svaku jačinu	Količina epoetina alfa
Napunjene štrcaljke*	<u>2000 IU/ml:</u> 1000 IU/0,5 ml 2000 IU/1 ml	8,4 mikrograma 16,8 mikrograma
	<u>10 000 IU/ml:</u> 3000 IU/0,3 ml 4000 IU/0,4 ml 5000 IU/0,5 ml 6000 IU/0,6 ml 7000 IU/0,7 ml 8000 IU/0,8 ml 9000 IU/0,9 ml 10 000 IU/1 ml	25,2 mikrograma 33,6 mikrograma 42,0 mikrograma 50,4 mikrograma 58,8 mikrograma 67,2 mikrograma 75,6 mikrograma 84,0 mikrograma
	<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 mikrograma 252,0 mikrograma 336,0 mikrograma

\*Veličina pakiranja od 1, 4 ili 6 napunjenih štrcaljki sa ili bez zaštitnog mehanizma za iglu.  
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Hexal AG  
Industriestr. 25  
D-83607 Holzkirchen  
Njemačka

### Proizvođač

Sandoz GmbH  
Biochemiestr. 10  
A-6336 Langkampfen  
Austrija

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

-----

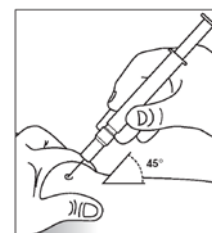
**Upute za samostalnu primjenu injekcije (samo za bolesnike sa simptomatskom anemijom prouzročenom bolešću bubrega, za odrasle bolesnike koji primaju kemoterapiju, odrasle bolesnike u kojih se planira ortopedski kirurški zahvat ili odrasle bolesnike s mijelodisplastičnim sindromima)**

Ovaj dio sadrži informacije o tome kako da sami sebi date injekciju Epoetin alfa HEXAL. **Važno je da ne pokušavate sami sebi dati injekciju ako Vas o tome nisu posebno podučili Vaš liječnik ili medicinska sestra.** Epoetin alfa HEXAL je dostupan sa ili bez zaštitnog mehanizma za iglu i Vaš liječnik ili medicinska sestra će Vam pokazati kako se koristi. Ako niste sigurni kako dati injekciju ili imate dodatnih pitanja, molimo obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri za pomoć.

1. Operite ruke.
2. Izvadite jednu štrcaljku iz pakovanja i uklonite zaštitni zatvarač s injekcijske igle. Na štrcaljkama su otisnuti prstenovi s mjernim oznakama kako bi se omogućila primjena samo jednog dijela lijeka, ako je to potrebno. Jedan prsten odgovara volumenu od 0,1 ml. Ako je potrebno primijeniti samo dio sadržaja štrcaljke, uklonite neželjeni dio otopine prije davanja injekcije.
3. Očistite kožu na mjestu primjene injekcije pomoću tupfera natopljenog alkoholom.
4. Uхватite nabor kože između palca i kažiprsta.
5. Uvedite iglu u nabor kože brzim, sigurnim pokretom. Ubrizgajte otopinu Epoetin alfa HEXAL kako Vam je pokazao liječnik. Provjerite s Vašim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

#### Napunjena štrcaljka bez zaštitnog mehanizma za iglu

6. Držeći i dalje nabor kože između prstiju, polako i jednolično potisnite klip.
7. Nakon ubrizgavanja tekućine, izvadite iglu i pustite nabor kože. Pritisnite mjesto primjene injekcije suhim, sterilnim tupferom.
8. Bacite neiskorišteni lijek ili otpadni materijal. Jednu štrcaljku koristite samo za jednu injekciju.



### Napunjena štrcaljka sa zaštitnim mehanizmom za iglu

6. Držeći i dalje nabor kože između prstiju, polako i jednolično potisnite klip sve dok niste dali cijelu dozu i klip se ne može dalje potisnuti. Nemojte otpuštati pritisak na klip!
7. Nakon ubrizgavanja tekućine, izvucite iglu zadržavajući cijelo vrijeme pritisak na klip i potom pustite nabor kože. Pritisnite mjesto primjene injekcije suhim, sterilnim tupferom.
8. Otpustite pritisak na klip. Zaštitni mehanizam za iglu će se brzo pokrenuti i prekriti iglu.
9. Bacite neiskorišteni lijek ili otpadni materijal. Jednu štrcaljku koristite samo za jednu injekciju.

