

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Epoetin alfa HEXAL 1000 IE/0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte
Epoetin alfa HEXAL 2000 IE/1 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte
Epoetin alfa HEXAL 3000 IE/0,3 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte
Epoetin alfa HEXAL 4000 IE/0,4 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte
Epoetin alfa HEXAL 5000 IE/0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte
Epoetin alfa HEXAL 6000 IE/0,6 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte
Epoetin alfa HEXAL 7000 IE/0,7 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte
Epoetin alfa HEXAL 8000 IE/0,8 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte
Epoetin alfa HEXAL 9000 IE/0,9 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte
Epoetin alfa HEXAL 10 000 IE/1 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte
Epoetin alfa HEXAL 20 000 IE/0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte
Epoetin alfa HEXAL 30 000 IE/0,75 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte
Epoetin alfa HEXAL 40 000 IE/1 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Epoetin alfa HEXAL 1000 IE/0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte
Hver ml oppløsning inneholder 2000 IE epoetin alfa * tilsvarende 16,8 mikrogram per ml
En ferdigfylt sprøyte med 0,5 ml inneholder 1000 internasjonale enheter (IE)
tilsvarende 8,4 mikrogram epoetin alfa. *

Epoetin alfa HEXAL 2000 IE/1 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte
Hver ml oppløsning inneholder 2000 IE epoetin alfa* tilsvarende 16,8 mikrogram per ml
En ferdigfylt sprøyte med 1 ml inneholder 2000 internasjonale enheter (IE)
tilsvarende 16,8 mikrogram epoetin alfa. *

Epoetin alfa HEXAL 3000 IE/0,3 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte
Hver ml oppløsning inneholder 10 000 IE epoetin alfa* tilsvarende 84,0 mikrogram per ml
En ferdigfylt sprøyte med 0,3 ml inneholder 3000 internasjonale enheter (IE)
tilsvarende 25,2 mikrogram epoetin alfa. *

Epoetin alfa HEXAL 4000 IE/0,4 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte
Hver ml oppløsning inneholder 10 000 IE epoetin alfa* tilsvarende 84,0 mikrogram per ml
En ferdigfylt sprøyte med 0,4 ml inneholder 4000 internasjonale enheter (IE)
tilsvarende 33,6 mikrogram epoetin alfa. *

Epoetin alfa HEXAL 5000 IE/0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte
Hver ml oppløsning inneholder 10 000 IE epoetin alfa* tilsvarende 84,0 mikrogram per ml
En ferdigfylt sprøyte med 0,5 ml inneholder 5000 internasjonale enheter (IE)
tilsvarende 42,0 mikrogram epoetin alfa. *

Epoetin alfa HEXAL 6000 IE/0,6 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte
Hver ml oppløsning inneholder 10 000 IE epoetin alfa* tilsvarende 84,0 mikrogram per ml
En ferdigfylt sprøyte med 0,6 ml inneholder 6000 internasjonale enheter (IE)
tilsvarende 50,4 mikrogram epoetin alfa. *

Epoetin alfa HEXAL 7000 IE/0,7 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte
Hver ml oppløsning inneholder 10 000 IE epoetin alfa* tilsvarende 84,0 mikrogram per ml
En ferdigfylt sprøyte med 0,7 ml inneholder 7000 internasjonale enheter (IE)
tilsvarende 58,8 mikrogram epoetin alfa. *

Epoetin alfa HEXAL 8000 IE/0,8 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte
Hver ml oppløsning inneholder 10 000 IE epoetin alfa* tilsvarende 84,0 mikrogram per ml
En ferdigfylt sprøyte med 0,8 ml inneholder 8000 internasjonale enheter (IE)
tilsvarende 67,2 mikrogram epoetin alfa. *

Epoetin alfa HEXAL 9000 IE/0,9 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte
Hver ml oppløsning inneholder 10 000 IE epoetin alfa* tilsvarende 84,0 mikrogram per ml
En ferdigfylt sprøyte med 0,9 ml inneholder 9000 internasjonale enheter (IE)
tilsvarende 75,6 mikrogram epoetin alfa. *

Epoetin alfa HEXAL 10 000 IE/1 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte
Hver ml oppløsning inneholder 10 000 IE epoetin alfa* tilsvarende 84,0 mikrogram per ml
En ferdigfylt sprøyte med 1 ml inneholder 10 000 internasjonale enheter (IE)
tilsvarende 84,0 mikrogram epoetin alfa. *

Epoetin alfa HEXAL 20 000 IE/0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte
Hver ml oppløsning inneholder 40 000 IE epoetin alfa* tilsvarende 336,0 mikrogram per ml
En ferdigfylt sprøyte med 0,5 ml inneholder 20 000 internasjonale enheter (IE)
tilsvarende 168,0 mikrogram epoetin alfa. *

Epoetin alfa HEXAL 30 000 IE/0,75 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte
Hver ml oppløsning inneholder 40 000 IE epoetin alfa* tilsvarende 336,0 mikrogram per ml
En ferdigfylt sprøyte med 0,75 ml inneholder 30 000 internasjonale enheter (IE)
tilsvarende 252,0 mikrogram epoetin alfa. *

Epoetin alfa HEXAL 40 000 IE/1 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte
Hver ml oppløsning inneholder 40 000 IE epoetin alfa* tilsvarende 336,0 mikrogram per ml
En ferdigfylt sprøyte med 1 ml inneholder 40 000 internasjonale enheter (IE)
tilsvarende 336,0 mikrogram epoetin alfa. *

* Tilvirket i kinesisk hamsterovarie-celler (CHO) ved hjelp av rekombinant DNA-teknologi
For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.
Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, dvs. så godt som
“natriumfritt”.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte (injeksjonsvæske)
Klar, fargeløs oppløsning

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Epoetin alfa HEXAL er indisert til behandling av symptomatisk anemi assosiert med kronisk
nyresvikt:

- hos voksne og pediatriske pasienter i alderen 1 til 18 år som får hemodialysebehandling, og hos voksne pasienter som får peritoneal dialysebehandling (se pkt. 4.4).
- hos voksne med nyreinsuffisiens som ikke har startet med dialysebehandling for behandling av alvorlig anemi av renal opprinnelse ledsaget av kliniske symptomer hos pasienter (se pkt. 4.4).

Epoetin alfa HEXAL er indisert til voksne som får kjemoterapi mot solide tumorer, malignt lymfom eller myelomatose, og ved transfusjonsrisiko vurdert ut fra pasientens generelle status (f.eks.

kardiovaskulær status, på forhånd eksisterende anemi ved starten av kjemoterapien) for behandling av anemi og reduksjon av transfusjonsbehov.

Epoetin alfa HEXAL er indisert til voksne i et preonasjonsprogram for å øke utbyttet av autologt blod. Behandlingen skal bare gis til pasienter med moderat anemi (hemoglobin-konsentrasjonsområde [Hb] mellom 10 til 13 g/dl [6,2 til 8,1 mmol/l], ingen jernmangel), dersom blodsparende prosedyrer ikke er tilgjengelige eller utilstrekkelige når det planlagte større elektive kirurgiske inngrepet krever en stor mengde blod (4 eller flere enheter blod for kvinner, eller 5 eller flere enheter for menn).

Epoetin alfa HEXAL er indisert til voksne uten jernmangel før større elektiv ortopedisk kirurgi der risikoen for komplikasjoner ved transfusjonen vurderes som høy for å redusere eksponering for allogene blodtransfusjoner. Bruken bør begrenses til pasienter med moderat anemi (for eksempel hemoglobinkonsentrasjonsområde mellom 10 til 13 g/dl eller 6,2 til 8,1 mmol/l) som ikke har tilgang til et autologt preonasjonsprogram, og med forventet moderat blodtap (900 til 1800 ml).

Epoetin alfa HEXAL er indisert for behandling av symptomatisk anemi (hemoglobinkonsentrasjon på ≤ 10 g/dl) hos voksne med lav- eller intermediær-1-risiko primære myelodysplastiske syndromer (MDS) som har lavt serumerythropoietin (< 200 mE/ml).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Epoetin alfa HEXAL skal startes under tilsyn av lege med erfaring i behandling av pasienter med de ovenfor nevnte indikasjonene.

Dosering

Alle andre årsaker til anemi (jern-, folat- eller vitamin B₁₂-mangel, aluminiumintoksikasjon, infeksjon eller inflammasjon, blodtap, hemolyse og benmargsfibrose av hvilken som helst opprinnelse) bør evalueres og behandles før behandlingen med epoetin alfa startes, og når det bestemmes at dosen skal økes. For å sikre optimal respons på epoetin alfa bør det sikres at pasienten har adekvat jerndepot og jerntilskudd skal administreres ved behov (se pkt. 4.4).

Behandling av symptomatisk anemi hos voksne pasienter med kronisk nyresvikt:

Anemisyptomer og sekvele kan variere med alder, kjønn og komorbide medisinske tilstander. Legens vurdering av den individuelle pasientens kliniske status og tilstand er nødvendig.

Anbefalt ønsket hemoglobinkonsentrasjonsområde er mellom 10 g/dl til 12 g/dl (6,2 til 7,5 mmol/l). Epoetin alfa HEXAL bør administreres slik at hemoglobinet ikke overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l). En økning i hemoglobinet på mer enn 2 g/dl (1,25 mmol/l) over en fire ukers periode bør unngås. Dersom en slik økning skjer, må dosen justeres slik det foreskrives.

På grunn av individuelle forskjeller mellom pasienter kan det fra tid til annen observeres individuelle hemoglobinverdier over eller under det ønskede hemoglobinkonsentrasjonsområdet. Dosen må justeres etter hemoglobinvariasjoner med hemoglobinkonsentrasjonsområdet på 10 g/dl (6,2 mmol/l) til 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Et vedvarende hemoglobinnivå over 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør unngås. Dersom hemoglobinet stiger med mer enn 2 g/dl (1,25 mmol/l) pr. måned, eller om vedvarende hemoglobin overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l), reduseres Epoetin alfa HEXAL-dosen med 25 %. Dersom hemoglobinnivået overstiger 13 g/dl (8,1 mmol/l), avsluttes behandlingen inntil den faller under 12 g/dl (7,5 mmol/l) og deretter kan Epoetin alfa HEXAL-behandlingen fortsette med en dose som er 25 % lavere enn tidligere dose.

Pasientene bør overvåkes nøye for å sikre at det brukes lavest mulig effektiv dose av Epoetin alfa HEXAL for å gi adekvat kontroll av anemien og av anemisyptomene, samtidig som hemoglobinkonsentrasjonen holdes under eller på 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Det skal vises forsiktighet ved økning av Epoetin alfa HEXAL-dosene hos pasienter med kronisk nyresvikt. Hos pasienter med dårlig hemoglobinrespons på Epoetin alfa HEXAL bør alternative forklaringer på den dårlige responsen vurderes (se pkt. 4.4 og 5.1). Behandling med Epoetin alfa HEXAL er inndelt i to trinn – korreksjonsfase og vedlikeholdsfase.

Voksne hemodialysepasienter

Hos pasienter som får hemodialyse, der intravenøs tilgang er lett tilgjengelig, foretrekkes intravenøs administrering.

Korreksjonsfase

Startdosen er 50 IE/kg 3 ganger per uke.

Om nødvendig kan dosen økes eller reduseres med 25 IE/kg (3 ganger per uke) til ønsket hemoglobinkonsentrasjonsområde på mellom 10 g/dl til 12 g/dl (6,2 til 7,5 mmol/l) er nådd (dette bør foretas i flere trinn over minst fire uker).

Vedlikeholdsfase

Anbefalt total ukentlig dose er mellom 75 og 300 IE/kg.

Egnet justering av dosen bør gjøres for å opprettholde hemoglobinverdiene innen ønsket konsentrasjonsområde mellom 10 g/dl til 12 g/dl (6,2 til 7,5 mmol/l).

Pasienter med svært lavt innledende hemoglobinnivå (< 6 g/dl eller < 3,75 mmol/l) kan trenge høyere vedlikeholdsdoser enn pasienter med mindre alvorlig anemi ved behandlingens begynnelse (> 8 g/dl eller > 5 mmol/l).

Voksne pasienter med nyreinsuffisiens som ikke får dialysebehandling enda

Hvis intravenøs tilgang ikke er lett tilgjengelig, kan Epoetin alfa HEXAL administreres subkutant.

Korreksjonsfase

Startdose på 50 IE/kg 3 ganger per uke, om nødvendig etterfulgt av en trinnvis doseøkning på 25 IE/kg (3 ganger per uke) helt til ønsket mål er nådd (dette bør utføres i flere trinn over et tidsrom på minst fire uker).

Vedlikeholdsfase

I vedlikeholdsfasen kan Epoetin alfa HEXAL administreres enten 3 ganger per uke eller, i tilfelle subkutan administrering, én gang ukentlig eller én gang hver 2. uke.

Dosen bør justeres for å vedlikeholde hemoglobinverdien på ønsket nivå: hemoglobin mellom 10 og 12 g/dl (6,2 til 7,5 mmol/l). Økning i doseintervallet kan kreve økt dose.

Maksimal dose bør ikke overskride 150 IE/kg 3 ganger per uke, 240 IE/kg (opptil maksimalt 20 000 IE) én gang ukentlig eller 480 IE/kg (opptil maksimalt 40 000 IE) én gang hver 2. uke.

Voksne peritoneal-dialysepasienter

Hvis intravenøs tilgang ikke er lett tilgjengelig, kan Epoetin alfa HEXAL administreres subkutant.

Korreksjonsfase

Startdosen er 50 IE/kg 2 ganger per uke.

Vedlikeholdsfase

Anbefalt vedlikeholdsdose er mellom 25 IE/kg og 50 IE/kg 2 ganger per uke fordelt på 2 like injeksjoner.

Egnet justering av dosen bør gjøres for å vedlikeholde hemoglobinverdiene ved ønsket nivå mellom 10 g/dl til 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l).

Behandling av voksne pasienter med kjemoterapiindusert anemi

Anemisyntomer og sekvele kan variere med alder, kjønn og total sykdomsbelastning. Legens vurdering av den individuelle pasientens kliniske tilstand og oppfølging er derfor nødvendig.

Epoetin alfa HEXAL bør administreres til pasienter med anemi (dvs. hemoglobinkonsentrasjon ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)).

Startdosen er 150 IE/kg gitt subkutan 3 ganger per uke.

Alternativt kan Epoetin alfa HEXAL administreres subkutan med en startdose på 450 IE/kg én gang ukentlig.

Egnet justering av dosen bør gjøres for å vedlikeholde hemoglobinkonsentrasjonene innen ønsket konsentrasjonsområde mellom 10 g/dl til 12 g/dl (6,2 til 7,5 mmol/l).

På grunn av variasjon mellom pasienter kan tilfeldige hemoglobinkonsentrasjoner observeres over eller under ønsket hemoglobinkonsentrasjonsområde. Dosen må justeres etter hemoglobinvariasjoner med ønsket hemoglobinkonsentrasjonsområde mellom 10 g/dl (6,2 mmol/l) til 12 g/dl (7,5 mmol/l). Vedvarende hemoglobinkonsentrasjon over 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør unngås. Retningslinjer for dosejustering når hemoglobinkonsentrasjonen er over 12 g/dl (7,5 mmol/l), er beskrevet nedenfor.

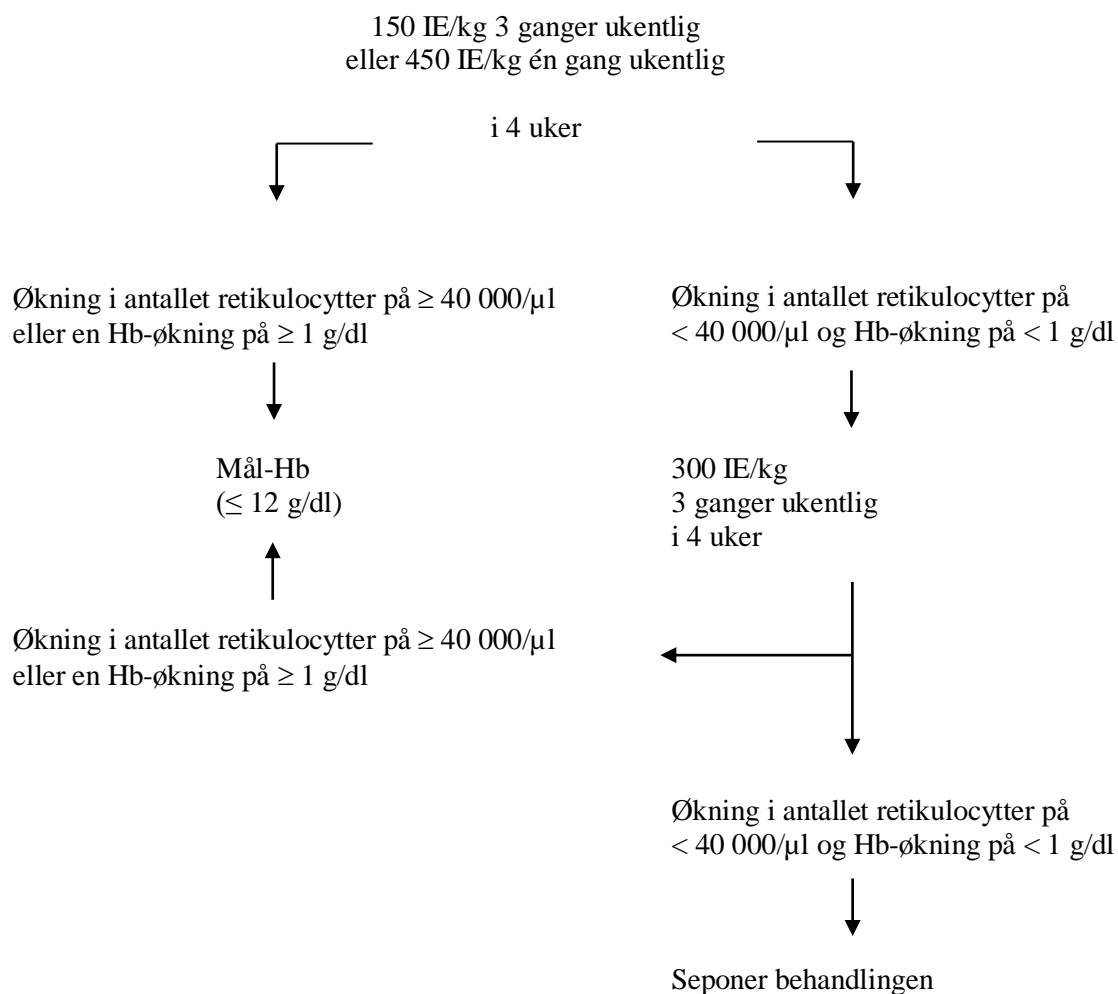
- Dersom hemoglobinkonsentrasjonen har økt med minst 1 g/dl (0,62 mmol/l), eller dersom antallet retikulocytter har økt med $\geq 40\ 000$ celler/ μ l over baseline etter 4 ukers behandling, bør dosen holdes på 150 IE/kg 3 ganger ukentlig eller 450 IE/kg én gang ukentlig.
- Dersom økningen i hemoglobinkonsentrasjonen er < 1 g/dl ($< 0,62$ mmol/l), og antallet retikulocytter har økt med $< 40\ 000$ celler/ μ l over baseline, økes dosen til 300 IE/kg 3 ganger per uke. Dersom hemoglobinkonsentrasjonen etter ytterligere 4 ukers behandling med 300 IE/kg 3 ganger per uke har økt med ≥ 1 g/dl ($\geq 0,62$ mmol/l), eller dersom antallet retikulocytter har økt med $\geq 40\ 000$ celler/ μ l, bør dosen bli værende på 300 IE/kg 3 ganger per uke.
- Dersom hemoglobinkonsentrasjonen har økt med < 1 g/dl ($< 0,62$ mmol/l), og antallet retikulocytter har økt med $< 40\ 000$ celler/ μ l over baseline, er respons usannsynlig, og behandlingen bør da seponeres.

Dosejustering for å holde hemoglobinkonsentrasjonen mellom 10 g/dl til 12 g/dl (6,2 til 7,5 mmol/l)

Dersom hemoglobinkonsentrasjonen stiger med mer enn 2 g/dl (1,25 mmol/l) i måneden, eller hvis hemoglobinkonsentrasjonsnivået overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l), må Epoetin alfa HEXAL-dosen reduseres med ca. 25 % til 50 %.

Dersom hemoglobinkonsentrasjonsnivået overstiger 13 g/dl (8,1 mmol/l), avsluttes behandlingen inntil det faller under 12 g/dl (7,5 mmol/l), og deretter gjenopptas Epoetin alfa HEXAL-behandlingen med en dose som ligger 25 % under den tidligere dosen.

Anbefalt doseregime er beskrevet i diagrammet nedenfor:



Pasienter bør overvåkes nøye for å sikre at den laveste godkjente dosen med erythropoiesestimulerende legemidler (ESA-er) brukes for å gi tilstrekkelig kontroll av symptomene på anemi.

Behandlingen med epoetin alfa bør fortsette i inntil en måned etter at kjemoterapien er avsluttet.

Behandling av voksne kirurgipasienter i et autologt predonasjonsprogram

Pasienter med mild anemi (hematokrit på 33 til 39 %) som behøver å deponere ≥ 4 enheter med blod, skal behandles med Epoetin alfa HEXAL 600 IE/kg intravenøst 2 ganger per uke i 3 uker før det kirurgiske inngrepet. Epoetin alfa HEXAL administreres etter at blodgivningsprosedyren er avsluttet.

Behandling av voksne pasienter som er satt opp for større elektiv ortopedisk kirurgi

Anbefalt dosering er Epoetin alfa HEXAL 600 IE/kg, administrert subkutant ukentlig i tre uker (dag - 21, - 14 og - 7) før det kirurgiske inngrepet og på dagen for det kirurgiske inngrepet (dag 0).

I tilfeller der det er medisinsk nødvendig å forkorte tiden som leder frem til det kirurgiske inngrepet til mindre enn tre uker, bør Epoetin alfa HEXAL 300 IE/kg administreres subkutant daglig i 10 dager på rad før det kirurgiske inngrepet, på dagen for det kirurgiske inngrepet og i fire dager umiddelbart etterpå.

Dersom hemoglobinnivået kommer opp i 15 g/dl (9,38 mmol/l) eller høyere i den preoperative perioden, bør administreringen av Epoetin alfa HEXAL stoppes, og det bør ikke administreres flere doser.

Behandling av voksne pasienter med lav- eller intermediær-1-risiko MDS

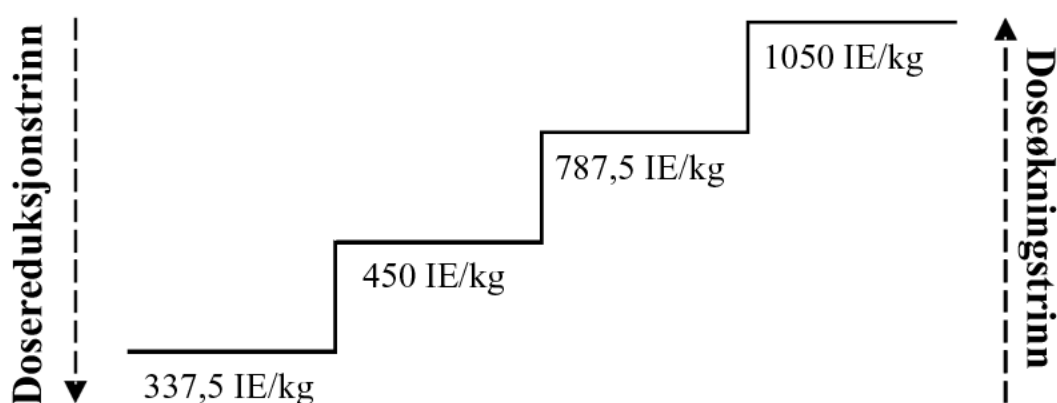
Epoetin alfa HEXAL skal administreres til pasienter med symptomatisk anemi (f.eks. hemoglobinkonsentrasjon ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)).

Anbefalt startdose er Epoetin alfa HEXAL 450 IE/kg (maksimum totaldose er 40 000 IE) administrert subkutant én gang hver uke, med minst 5 dager mellom dosene.

Hensiktsmessige dosejusteringer skal gjøres for å opprettholde hemoglobinkonsentrasjonen innen målområdet på 10 g/dl til 12 g/dl (6,2 til 7,5 mmol/l). Det anbefales å vurdere initial erytroidrespons 8 til 12 uker etter behandlingsstart. Doseøkninger og -reduksjoner skal gjøres med ett doseringstrinn om gangen (se diagrammet nedenfor). En hemoglobinkonsentrasjon på mer enn 12 g/dl (7,5 mmol/l) skal unngås.

Doseøkning: Dosen skal ikke økes over maksimalnivået på 1050 IE/kg (total dose 80 000 IE) per uke. Hvis pasienten mister respons eller hemoglobinkonsentrasjonen faller med ≥ 1 g/dl ved dosereduksjon, skal dosen økes med ett doseringstrinn. Det skal gå minst 4 uker mellom doseøkninger.

Uendret dose og reduksjon: Epoetin alfa skal seponeres når hemoglobinkonsentrasjonen overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l). Når hemoglobinnivået er < 11 g/dl, kan doseringen startes på nytt på samme doseringstrinn eller ett doseringstrinn ned, basert på legens vurdering. Det bør vurderes å redusere dosen med ett doseringstrinn ved rask økning i hemoglobin (> 2 g/dl over 4 uker).



Anemisymptomer og sekvele kan variere med alder, kjønn og komorbide medisinske tilstander. Legens vurdering av den individuelle pasientens kliniske status og tilstand er nødvendig.

Pediatrik populasjon

Behandling av symptomatisk anemi hos pasienter med kronisk nyresvikt som får hemodialyse

Anemisymptomer og sekvele kan variere med alder, kjønn og komorbide medisinske tilstander. Legens vurdering av den individuelle pasientens kliniske status og tilstand er nødvendig.

Hos pediatrike pasienter er anbefalt hemoglobinkonsentrasjonsområde mellom 9,5 g/dl til 11 g/dl (5,9 til 6,8 mmol/l). Epoetin alfa HEXAL bør administreres slik at hemoglobinet ikke overstiger 11 g/dl (6,8 mmol/l). En økning i hemoglobinet på mer enn 2 g/dl (1,25 mmol/l) over en fire ukers periode bør unngås. Dersom en slik økning skjer, må dosen justeres slik det foreskrives.

Pasienter bør overvåkes nøye for å sikre at den laveste godkjente dosen med Epoetin alfa HEXAL brukes for å gi tilstrekkelig kontroll av symptomene på anemi.

Behandling med Epoetin alfa HEXAL er inndelt i to trinn – korreksjonsfase og vedlikeholdsfasen.

Hos pediatrike pasienter som får hemodialyse, der intravenøs tilgang er lett tilgjengelig, foretrekkes intravenøs administrering.

Korreksjonsfase

Startdosen er 50 IE/kg intravenøst 3 ganger per uke.

Om nødvendig kan dosen økes eller reduseres med 25 IE/kg (3 ganger per uke) til ønsket hemoglobinkonsentrasjonsområde på mellom 9,5 g/dl til 11 g/dl (5,9 til 6,8 mmol/l) er nådd (dette bør foretas i flere trinn over minst fire uker).

Vedlikeholdsfase

Egnet justering av dosen bør gjøres for å opprettholde hemoglobinverdiene innen ønsket konsentrasjonsområde mellom 9,5 g/dl til 11 g/dl (5,9 til 6,8 mmol/l).

Barn som veier under 30 kg trenger generelt høyere vedlikeholdsdoser enn barn over 30 kg og voksne. Pediatrike pasienter med svært lavt innledende hemoglobin (< 6,8 g/dl eller < 4,25 mmol/l) kan trenge høyere vedlikeholdsdoser enn pasienter med høyere innledende hemoglobin (> 6,8 g/dl eller > 4,25 mmol/l).

Anemi hos pasienter med kronisk nyresvikt før oppstart med dialyse eller ved peritoneal dialyse

Sikkerhet og effekt av epoetin alfa hos pasienter med kronisk nyresvikt med anemi før oppstart av dialyse eller ved peritoneal dialyse, har ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data om subkutan bruk av epoetin alfa i disse populasjonene er beskrevet i pkt. 5.1, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Behandling av pediatrike pasienter med kjemoterapiindusert anemi

Sikkerhet og effekt av epoetin alfa hos pediatrike pasienter som får kjemoterapi, har ennå ikke blitt fastslått (se pkt. 5.1).

Behandling av pediatrike kirurgipasienter i et autologt predonasjonsprogram

Sikkerhet og effekt av epoetin alfa hos pediatrike pasienter har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Behandling av pediatrike pasienter som er satt opp for større elektiv ortopedisk kirurgi

Sikkerhet og effekt av epoetin alfa hos pediatrike pasienter har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Forholdsregler før håndtering eller administrering av dette legemidlet.

Før bruk skal sprøyten med Epoetin alfa HEXAL tempereres til romtemperatur. Dette tar normalt mellom 15 og 30 minutter.

I likhet med alle injiserbare produkter må du kontrollere at det ikke finnes partikler i løsningen eller fargeendringer. Epoetin alfa HEXAL er et sterilt produkt, men uten konserveringsmidler, som kun er beregnet på engangsbruk. Administrer nødvendig mengde.

Behandling av symptomatisk anemi hos voksne pasienter med kronisk nyresvikt

Hos pasienter med kronisk nyresvikt, der intravenøs tilgang er lett tilgjengelig (hemodialysepasienter), foretrekkes intravenøs administrering av Epoetin alfa HEXAL.

Hvis intravenøs tilgang ikke er lett tilgjengelig (pasienter som ikke får dialysebehandling enda og peritoneal-dialysepasienter), kan Epoetin alfa HEXAL administreres som en subkutan injeksjon.

Behandling av voksne pasienter med kjemoterapiindusert anemi

Epoetin alfa HEXAL skal administreres som en subkutan injeksjon.

Behandling av voksne kirurgipasienter i et autologt predonasjonsprogram

Epoetin alfa HEXAL skal administreres intravenøst.

Behandling av voksne pasienter som er satt opp for større elektiv ortopedisk kirurgi

Epoetin alfa HEXAL skal administreres som en subkutan injeksjon.

Behandling av voksne pasienter med lav- eller intermediær-1-risiko MDS

Epoetin alfa HEXAL skal administreres som en subkutan injeksjon.

Behandling av symptomatisk anemi hos pediatrike pasienter med kronisk nyresvikt som får hemodialyse

Hos pediatrike pasienter med kronisk nyresvikt hvor intravenøs tilgang rutinemessig er tilgjengelig (hemodialysepasienter) foretrekkes det at Epoetin alfa HEXAL administreres intravenøst.

Intravenøs administrering

Administreres over et tidsrom på minst ett til fem minutter, avhengig av den totale dosen. Hos pasienter som har fått hemodialysebehandling kan det gis under dialyseøkten som en bolusinjeksjon gjennom en egnet venetilgang i dialyseslangen. Alternativt kan injeksjonen gis ved slutten av dialyseøkten via fistelnålslangen, etterfulgt av 10 ml isoton saltløsning for å skylle slangen og sikre tilfredsstillende injeksjon av produktet inn i blodkretsløpet (se Dosering, "Voksne hemodialysepasienter").

Hos pasienter som reagerer med "influensalignende" symptomer er en langsommere administrering foretrukket (se pkt. 4.8).

Ikke administrer Epoetin alfa HEXAL intravenøst eller sammen med andre legemiddelopløsninger (se pkt. 6.6 for ytterligere informasjon).

Subkutan administrering

Et maksimalt volum på 1 ml på ett injeksjonssted skal generelt ikke overskrides. Dersom det dreier seg om større volum, bør mer enn ett injeksjonssted velges for injeksjonen.

Injeksjonene skal gis i bena/armene eller i den bakre abdominale veggen.

I situasjoner der legen bestemmer at en pasient eller pleier selv kan administrere Epoetin alfa HEXAL subkutan sikkert og effektivt, skal de instrueres om riktig dose og administrasjon.

Graderingsringer

Sprøyten har graderingsringer for å gjøre det mulig å administrere en del av dosen (se pkt. 6.6). Produktet er imidlertid kun til engangsbruk. Det skal bare tas én dose Epoetin alfa HEXAL fra hver sprøyte.

"En bruksanvisning for hvordan du injiserer Epoetin alfa HEXAL selv" finnes på slutten av pakningsvedlegget.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Pasienter som utvikler erytroplasi (pure red cell aplasia - PRCA) etter behandling med erythropoietin, bør ikke gis Epoetin alfa HEXAL eller noe annet erythropoietin (se pkt. 4.4).
- Ukontrollert hypertensjon.
- Alle kontraindikasjoner forbundet med autologe predonasjonsprogrammer for blod skal tas hensyn til hos pasienter som får Epoetin alfa HEXAL som supplement.

Bruken av Epoetin alfa HEXAL hos pasienter som er satt opp for større elektiv ortopedisk kirurgi og ikke deltar i et autologt predonasjonsprogram for blod, er kontraindisert hvis pasienten har alvorlig koronarsykdom, perifer arteriell, karotisk eller cerebral karsykdom, herunder pasienter med nylig gjennomgått hjerteinfarkt eller hjerneslag.

- Kirurgiske pasienter som av en eller annen grunn ikke kan få adekvat profylaktisk behandling mot trombose.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Generelt

Hos alle pasienter som får epoetin alfa, må blodtrykket overvåkes nøye og reguleres etter behov. Epoetin alfa skal brukes med varsomhet når det foreligger ubehandlet, utilstrekkelig behandlet eller vanskelig kontrollert hypertensjon. Det kan være nødvendig å tilføye eller øke behandling mot hypertensjon. Dersom det ikke er mulig å kontrollere blodtrykket, bør behandlingen med epoetin alfa seponeres.

Hypertensiv krise med encefalopati og anfall som krever øyeblikkelig tilsyn av lege og intensiv medisinsk behandling, har forekommet, også ved epoetin alfa-behandling hos pasienter med tidligere normalt eller lavt blodtrykk. En bør være spesielt oppmerksom på plutselig stikkende, migrenelignende hodepine som et mulig varsel (se pkt. 4.8).

Epoetin alfa skal brukes med varsomhet hos pasienter med epilepsi, tidligere sykehistorie med anfall eller medisinske tilstander forbundet med predisposisjon for anfallsaktivitet som CNS-infeksjoner og metastaser i hjernen.

Epoetin alfa skal brukes med varsomhet hos pasienter med kronisk leversvikt. Sikkerhet av epoetin alfa har ikke blitt fastslått hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Det er observert økt forekomst av trombovaskulære hendelser (thrombotic vascular events - TVE) hos pasienter som får ESA-er (se pkt. 4.8). Disse omfatter venøse og arterielle tromboser og embolisme (inkludert noen med dødelig utgang), som dyp venetrombose eller pulmonær emboli, retinal trombose og myokardinfarkt. I tillegg har det vært rapportert cerebrovaskulære hendelser (inkludert cerebralt infarkt og cerebrale blødninger samt forbigående iskemiske anfall).

Den rapporterte risikoen av disse trombovaskulære hendelsene bør derfor veies nøye opp mot de fordeler behandlingen med epoetin alfa gir. Dette gjelder særlig hos pasienter med økt risiko for trombovaskulære hendelser, inkludert overvektige pasienter og pasienter med tidligere sykehistorie med trombovaskulære hendelser (for eksempel dyp venetrombose eller pulmonær emboli og cerebrovaskulære hendelser).

Hemoglobinnivået hos alle pasienter skal overvåkes nøye på grunn av en potensielt økt risiko for tromboemboliske hendelser og dødelig utfall når behandlede pasienter har et hemoglobinnivå som overskrider konsentrasjonsområdet det siktes mot for indikasjonen.

Det kan finne sted en moderat doseavhengig økning i antallet blodplater innenfor normalt område i løpet av behandlingen med epoetin alfa. Dette går tilbake i løpet av den fortsatte behandlingen. Det er også rapportert om trombocytopeni over normalområdet. Det anbefales å overvåke antallet blodplater regelmessig i løpet av de 8 første ukene av behandlingen.

Alle andre årsaker til anemi (jern-, folat- eller vitamin B12-mangel, aluminiumintoksikasjon, infeksjon eller inflammasjon, blodtap, hemolyse og benmargsfibrose av hvilken som helst opprinnelse) bør evalueres og behandles før behandlingen med epoetin alfa startes, og når det bestemmes at dosen skal økes. I de fleste tilfeller vil ferritinverdien i serum synke samtidig med en økning av hematokrit. For å sikre optimal respons på epoetin alfa bør det sikres at pasienten har adekvat jerndepot og jerntilskudd skal administreres ved behov (se pkt. 4.2):

- For pasienter med kronisk nyresvikt anbefales jerntilskudd (elementært jern 200 til 300 mg/dag, tatt oralt for voksne og 100 til 200 mg/dag tatt oralt for pediatriske pasienter), hvis ferritinnivået i serum er under 100 ng/ml
- For kreftpasienter anbefales jerntilskudd (elementært jern 200 til 300 mg/dag, tatt oralt, hvis transferrinmetningen er under 20 %).
- For pasienter i et autologt predonasjonsprogram skal jerntilskudd (elementært jern 200 mg/dag, tatt oralt) administreres flere uker før det autologe predonasjonsprogrammet innledes for å oppnå høye jernlagre før man starter med epoetin alfa-behandling, og gjennom hele behandlingsforløpet med epoetin alfa.
- For pasienter som er satt opp for omfattende elektiv ortopedisk kirurgi skal jerntilskudd (elementært jern 200 mg/dag, tatt oralt) administreres gjennom hele behandlingsforløpet med epoetin alfa. Om mulig skal jerntilskuddet innledes før behandlingen med epoetin alfa innledes for å oppnå adekvate jernlagre.

Svært sjelden er det observert utvikling eller forverring av porfyri hos epoetin alfa-behandlede pasienter. Epoetin alfa bør brukes med forsiktighet hos pasienter med porfyri.

Alvorlige kutane bivirkninger (SCARs) inkludert Stevens-Johnson syndrom (SJS) og toksisk epidermalnekrolyse (TEN), som kan være livstruende eller dødelig, har blitt rapportert i forbindelse med epoetinbehandling. Mer alvorlige tilfeller har blitt observert med langtidsvirkende epoetiner.

Ved forskrivning bør pasientene bli informert om tegn og symptomer, og behandlingen bør følges opp nøye med tanke på slike reaksjoner. Hvis tegn og symptomer på slike reaksjoner oppstår, bør Epoetin alfa HEXAL seponeres umiddelbart og en alternativ behandling vurderes.

Hvis pasienten har utviklet en alvorlig hudreaksjon som SJS eller TEN etter bruk av Epoetin alfa HEXAL, så må ikke behandling med Epoetin alfa HEXAL på noe tidspunkt startes opp igjen hos denne pasienten.

For å forbedre sporbarheten til erytropoiesestimulerende legemidler (ESAer) skal navnet og batchnummeret til den administrerte ESA protokollføres i pasientens journal. Pasienter skal kun byttes fra ett ESA til et annet under egnet tilsyn.

Erytroaplasi (PRCA)

Antistoffmediert PRCA er rapportert etter måneder til år med behandling med epoetin alfa. Det er også rapportert tilfeller hos pasienter med hepatitt C behandlet med interferon og ribavirin når ESA-er brukes samtidig. Epoetin alfa er ikke godkjent for behandling av anemi forbundet med hepatitt C.

Hos pasienter som utvikler en plutselig terapivikt i form av reduksjon av hemoglobin (1 til 2 g/dl eller 0,62 til 1,25 mmol/l per måned) med økt behov for transfusjoner, bør retikulocytter telles og typiske årsaker til manglende respons (for eksempel mangel på jern, folat eller vitamin B₁₂, aluminiumintoksikasjon, infeksjon eller inflammasjon, blodtap, hemolyse og benmargsfibrose av hvilken som helst opprinnelse) utredes.

En paradoksalt reduksjon av hemoglobin og utvikling av alvorlig anemi, assosiert med lavt antall retikulocytter bør føre til en øyeblikkelig seponering av behandlingen med epoetin alfa, og til at det utføres en testing av antistoffer mot erythropoietin. En benmargsundersøkelse bør også overveies for diagnostisering av PRCA.

Ingen annen ESA-behandling skal utføres på grunn av risikoen for kryssinfeksjon.

Behandling av symptomatisk anemi hos voksne og pediatriske pasienter med kronisk nyresvikt

Hemoglobinnivåene hos pasienter med kronisk nyresvikt som behandles med epoetin alfa, skal måles med jevne mellomrom til et stabilt nivå oppnås, og deretter periodevis.

Hos pasienter med kronisk nyresvikt skal stigningsraten for hemoglobin være omtrent 1 g/dl (0,62 mmol/l) per måned, og skal ikke overskride 2 g/dl (1,25 mmol/l) per måned for å minimere risikoen for en økning i hypertensjon.

Hos pasienter med kronisk nyresvikt bør vedlikeholds-hemoglobinkonsentrasjon ikke overstige den øvre grensen til hemoglobinkonsentrasjonsområdet anbefalt i punkt 4.2. I kliniske forsøk har en økt risiko for død og alvorlige hjerte- og karhendelser blitt observert når ESAer ble gitt for å oppnå et hemoglobinkonsentrasjonsnivå som er større enn 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrollerte kliniske forsøk har ikke vist signifikante fordeler ved å gi epoetiner når hemoglobinkonsentrasjonen går over det nivået som er nødvendig for å kontrollere anemisymptomer og unngå blodtransfusjon.

Det skal utvises forsiktighet ved økning av Epoetin alfa HEXAL-dosene hos pasienter med kronisk nyresvikt, ettersom høye kumulerte epoetindoser kan være assosiert med økt risiko for mortalitet, alvorlige hjerte- og karhendelser og cerebrovaskulære hendelser. Hos pasienter med dårlig hemoglobinrespons på epoetin bør alternative forklaringer på den dårlige responsen vurderes (se pkt. 4.2 og 5.1).

Pasienter med kronisk nyresvikt som behandles med epoetin alfa via subkutan administrering, skal overvåkes regelmessig for tap av effekt, definert som fraværende eller redusert respons på behandling med epoetin alfa hos pasienter som tidligere responderte på slik behandling. Dette kjennetegnes av en vedvarende reduksjon av hemoglobin til tross for en økning i epoetin alfa-dosen (se pkt. 4.8).

Enkelte pasienter med utvidete doseintervaller (mer enn én gang per uke) for epoetin alfa, opprettholder muligens ikke ønskede hemoglobinnivåer (se pkt. 5.1) og trenger kanskje økt dose med epoetin alfa. Hemoglobinnivåene må kontrolleres regelmessig.

Det kan oppstå shunttromboser hos hemodialysepasienter, særlig hos pasienter med tilbøyelighet til hypotensjon eller hvis arterievenøse fistler viser seg å medføre komplikasjoner (for eksempel stenoser, aneurismer etc.). Tidlig shuntrevisjon og tromboseprofylakse ved administrasjon av f.eks. acetylsalisylsyre er anbefalt hos disse pasientene.

Det er observert hyperkalemi i isolerte tilfeller, men det er ikke fastslått kausalitet. Elektrolyttene i serum bør overvåkes hos pasienter med kronisk nyresvikt. Dersom et høynet eller stigende kaliumnivå i serum oppdages, må det i tillegg til egnet behandling av hyperkalemi vurderes å avslutte administreringen av epoetin alfa til kaliumnivået i serum er korrigert.

En økning av heparindosen under hemodialyse vil ofte være nødvendig i løpet av behandlingen med epoetin alfa som et resultat av økt hematokrit. Okklusjon av dialysesystemet er mulig dersom hepariniseringen ikke er optimal.

Korrigerende av anemi med epoetin alfa hos voksne pasienter med nyreinsuffisiens, som ennå ikke har startet med dialysebehandling, er i henhold til de opplysninger som er tilgjengelige per i dag ikke forbundet med akselerert utvikling av nyreinsuffisiens.

Behandling av pasienter med kjemoterapiindusert anemi

Hemoglobinnivåene hos kreftpasienter som behandles med epoetin alfa, skal måles med jevne mellomrom til et stabilt nivå oppnås, og deretter periodevis.

Epoetiner er vekstfaktorer som primært stimulerer produksjonen av røde blodceller. Erythropoietinreseptorer kan uttrykkes på overflaten av en hel rekke tumorceller. Som tilfellet er ved alle vekstfaktorer, finnes det en viss mulighet for at epoetiner kan stimulere veksten av svulster. ESAs rolle ved tumorprogresjon eller redusert progresjonsfri overlevelse kan ikke utelukkes. I kontrollerte

studier har bruk av epoetin alfa og andre ESAer blitt assosiert med svekket lokoregionalkontroll med tumor eller redusert total overlevelse.

- svekket lokoregional kontroll hos pasienter med avansert cancer i hode og hals, som får strålebehandling, for å oppnå et hemoglobinkonsentrasjonsnivå på over 14 g/dl (8,7 mmol/l),
- kortere total overlevelse og flere dødsfall på grunn av sykdomsprogresjon ved 4 måneder hos pasienter med metastatisk mammacancer som får kjemoterapi, for å oppnå et hemoglobinkonsentrasjonsområde på mer enn 12 til 14 g/dl (7,5 til 8,7 mmol/l),
- økt risiko for død ved administrasjon for å oppnå et hemoglobinkonsentrasjonsnivå på 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos pasienter med aktiv malign sykdom som verken får kjemoterapi eller strålebehandling. ESA er ikke indisert for denne pasientgruppen.
- i en primæranalyse ble det observert en 9 % økt risiko for progressiv sykdom eller død i gruppen som fikk epoetin alfa pluss standardbehandling, og en 15 % økt risiko som ikke kan utelukkes statistisk hos pasienter med metastatisk mammacancer som får kjemoterapi, for å oppnå et hemoglobinkonsentrasjonsområde på 10 til 12 g/dl (6,2 til 7,5 mmol/l).

Med hensyn til det som er nevnt ovenfor, bør blodtransfusjoner i noen kliniske situasjoner foretrekkes som behandlingsform for anemi hos pasienter med kreft. Beslutningen om å administrere rekombinant erythropoietinbehandling skal baseres på en vurdering av fordeler og risiko der den enkelte pasient deltar. Vurderingen skal ta hensyn til den spesifikke kliniske sammenhengen. Faktorer som skal vurderes bør inkludere tumortype og -stadium, grad av anemi, forventet levetid, miljøet som pasienten behandles i, og pasientens preferanse (se pkt. 5.1).

Hos kreftpasienter som får kjemoterapi er det viktig å ta med i betraktningen at det kan være en forsinkelse på 2 til 3 uker fra administreringen av ESA til det kommer til syne erythropoietininduserte røde blodceller, dersom behandlingen med epoetin alfa er egnet (pasienter med transfusjonsrisiko).

Kirurgipasienter i autologt predonasjonsprogram

Alle advarsler og forsiktighetsregler som er assosiert med autologe predonasjonsprogrammer, særlig rutinemessig utskiftning av blodvolum, skal overholdes.

Pasienter som er satt opp for større elektiv ortopedisk kirurgi

Det skal alltid benyttes god tilvirkningspraksis (GMP) for håndtering av blod i det perioperative miljøet.

Pasienter som er satt opp for større elektiv ortopedisk kirurgi, bør få adekvat forebyggende trombosebehandling, ettersom det kan oppstå trombotiske og vaskulære hendelser hos kirurgiske pasienter, særlig hos pasienter med underliggende kardiovaskulær sykdom. I tillegg bør det tas spesielle forholdsregler hos pasienter som er disponerte for å utvikle DVT. Hos pasienter med baseline hemoglobin på > 13 g/dl ($> 8,1$ mmol/l) kan dessuten muligheten for at en behandling med epoetin alfa kan være assosiert med økt risiko for postoperative trombotiske/vaskulære hendelser, ikke utelukkes. Derfor bør ikke epoetin alfa brukes hos pasienter med baseline hemoglobin > 13 g/dl ($> 8,1$ mmol/l).

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per ferdigfylt sprøyte, dvs. så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det finnes ingen dokumentasjon som indikerer at behandling med epoetin alfa endrer andre legemidlers metabolisme.

Legemidler som reduserer erytropoiese, kan redusere responsen av epoetin alfa.

Fordi ciklosporin bindes av røde blodceller (RBC), finnes det et potensial for interaksjon med legemidler. Dersom epoetin alfa gis samtidig med ciklosporin, bør ciklosporinnivået i blodet overvåkes, og doseringen av ciklosporin bør justeres ettersom hematokrit øker.

Det finnes ingen dokumentasjon som indikerer en interaksjon mellom epoetin alfa og granulocyt-kolonistimulerende faktor (G-CSF) eller granulocyt-makrofag-kolonistimulerende faktor (GM-CSF) med hensyn til hematologisk differensiering eller proliferasjon av tumor i biopsiprøver *in vitro*.

Hos kvinnelige voksne pasienter med metastatisk mammacancer hadde ikke samtidig subkutan administrering av 40 000 IE/ml epoetin alfa med trastuzumab 6 mg/kg noen effekt på farmakokinetikken av trastuzumab.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av epoetin alfa hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se punkt 5.3). Følgelig skal epoetin alfa derfor kun brukes under graviditet dersom de mulige fordelene oppveier den mulige risikoen for fosteret. Epoetin alfa er ikke anbefalt hos gravide kirurgiske pasienter som deltar i et autologt predonasjonsprogram for blod.

Amming

Det er ukjent om eksogent epoetin alfa blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Epoetin alfa bør brukes med forsiktighet hos ammende kvinner. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med epoetin alfa skal avsluttes/avstås fra.

Epoetin alfa er ikke anbefalt hos ammende kirurgiske pasienter som deltar i et autologt blodpredonasjonsprogram.

Fertilitet

Det finnes ingen studier på den potensielle effekten av epoetin alfa på mannlig eller kvinnelig fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Epoetin alfa HEXAL har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

Den hyppigste legemiddelbivirkningen under behandling med epoetin alfa er en doseavhengig økning i blodtrykk eller forverring av eksisterende hypertensjon. Blodtrykket skal overvåkes, særlig i begynnelsen av behandlingen (se pkt. 4.4).

De hyppigste legemiddelbivirkningene observert under kliniske forsøk med epoetin alfa er diaré, kvalme, oppkast, pyreksi og hodepine. Influensalignende sykdom kan forekomme spesielt i begynnelsen av behandlingen.

Tette luftveier, tett nese og nasofaryngitt er rapportert i studier med utvidet intervalldosering hos voksne pasienter med nyreinsuffisiens som ikke har startet med dialysebehandling.

Det er observert økt forekomst av trombovaskulære hendelser (thrombotic vascular events – TVE) hos pasienter som får ESA-er (se pkt. 4.4).

Tabell over bivirkninger

Av totalt 3417 pasienter i 25 randomiserte, dobbeltblinde, placebo- eller standardbehandlingskontrollerte studier ble den helhetlige sikkerhetsprofilen til epoetin alfa evaluert hos 2094 anemiske pasienter. Inkludert var 228 epoetin alfa-behandlede CRF-pasienter i 4 studier av kronisk nyresvikt (2 studier i predialyse [N = 131 eksponerte CRF-pasienter] og 2 i dialyse [N = 97 eksponerte CRF-pasienter]; 1404 eksponerte kreftpasienter i 16 studier med anemi på grunn av kjemoterapi; 147 eksponerte pasienter i 2 studier for autolog bloddonasjon; 213 eksponerte pasienter i 1 studie i den prekirurgiske perioden og 102 eksponerte pasienter i 2 MDS-studier. Legemiddelbivirkninger rapportert av $\geq 1\%$ av pasientene behandlet med epoetin alfa i disse studiene er vist i tabellen nedenfor.

Frekvensberegning: Svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$); svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

MedDRA organklassesystem (SOC)	Bivirkning (foretrukket termnivå)	Frekvens
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Erytroplasi ³ , Trombocytemi	Sjeldne
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Hyperkalemi ¹	Mindre vanlige
Forstyrrelser i immunsystemet	Hypersensitivitet ³	Mindre vanlige
	Anafylaktisk reaksjon ³	Sjeldne
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Vanlige
	Krampeanfoll	Mindre vanlige
Karsykdommer	Hypertensjon, venetrombose og arteriell trombose ²	Vanlige
	Hypertensiv krise ³	Ikke kjent
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Hoste	Vanlige
	Tette luftveier	Mindre vanlige
Gastrointestinale sykdommer	Diaré, kvalme, oppkast	Svært vanlige
Hud- og underhudssykdommer	Utslett	Vanlige
	Urtikaria ³	Mindre vanlige
	Angionevrotisk ødem ³	Ikke kjent
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Artralgi, skjelettsmerter, myalgi, smerte i ekstremitet	Vanlige
Medfødte og familiære/genetiske sykdommer	Akutt porfyri ³	Sjeldne
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Pyreksi	Svært vanlige
	Frysninger, influensalignende sykdom, reaksjon på injeksjonsstedet, perifert ødem	Vanlige
	Ineffektivt legemiddel ³	Ikke kjent
Undersøkelser	Anti-erythropoietin antistoffpositiv	Sjeldne

¹ Vanlig ved dialyse
² Inkluderer arterielle og venøse, fatale og ikke-fatale hendelser, som dyp venetrombose, pulmonær emboli, retinal trombose, arteriell trombose (inkludert myokardinfarkt), cerebrovaskulære hendelser (inkludert cerebralt infarkt og cerebral blødning), forbigående iskemiske anfoll og shunttromboser (inkludert dialyseutstyr) og tromboser innen arterievenøse shuntaneurismer
³ Se avsnittet nedenfor og/eller i pkt. 4.4

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Overfølsomhetsreaksjoner, inkludert tilfeller av utslett (inkludert urtikaria), anafylaktiske reaksjoner og angionevrotiske ødemer har vært rapportert (se pkt. 4.4).

Hypertensiv krise med encefalopati og anfoll som krever øyeblikkelig tilsyn av lege og intensiv medisinsk behandling, har forekommet, også ved epoetin alfa-behandling hos pasienter med tidligere normalt eller lavt blodtrykk. En bør være spesielt oppmerksom på plutselig stikkende, migrenelignende hodepine som et mulig varselssignal (se pkt. 4.4).

Alvorlige kutane bivirkninger (SCARs) inkludert Stevens-Johnson syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN), som kan være livstruende eller dødelig, har blitt rapportert i forbindelse med epoetinbehandling (se pkt. 4.4).

Antistoffmediert erytroplasi har i sjeldne tilfeller rapportert (i < 1/10 000 tilfeller per pasientår) etter måneder eller år med behandling med epoetin alfa (se pkt. 4.4). Flere tilfeller er rapportert med subkutan (SC) administrasjonsvei enn med intravenøs administrasjonsvei.

Voksne pasienter med lav- eller intermediær-1-risiko MDS

I den randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte flersenterstudien fikk 4 (4,7 %) pasienter trombovaskulære hendelser (thrombotic vascular events – TVE) (plutselig dødsfall, iskemisk slag,

embolisme og flebitt). Alle TVE-ene skjedde i epoetin alfa-gruppen og i de første 24 ukene av studien. Tre var bekreftet TVE. I det gjenværende tilfellet (plutselig dødsfall) ble den trombovaskulære hendelsen ikke bekreftet. To pasienter hadde signifikante risikofaktorer (atriell fibrillasjon, hjertesvikt og tromboflebitt).

Pediatrik populasjon med kronisk nyresvikt som får hemodialyse

Eksposeringen av pediatrike pasienter med kronisk nyresvikt som får hemodialyse, i kliniske studier og etter markedsføring er begrenset. Det ble ikke rapportert om noen pediatri-spesifikke bivirkninger hos denne populasjonen som ikke allerede er nevnt i tabellen ovenfor, eller som ikke var overensstemmende med den underliggende sykdommen.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Den terapeutiske grensen for epoetin alfa er svært vid. Overdosering av epoetin alfa kan fremkalle effekter som er utvidelser av hormonets farmakologiske effekter. Flebotomi kan utføres dersom det oppstår for høye hemoglobinnivåer. Ekstra støttende medisinsk pleie skal gis etter behov.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: andre midler mot anemi, erytropoietin, ATC-kode: B03XA01.

Epoetin alfa HEXAL er et biotilsvarende ("biosimilar") legemiddel. Detaljert informasjon er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

Virkningsmekanisme

Erytropoietin (EPO) er et glykoprotein-hormon som hovedsakelig produseres av nyren som respons på hypoksi og er hovedregulatoren i produksjonen av røde blodceller (RBC). EPO er involvert i alle faser av erytroid utvikling og har sin hovedeffekt på det erytroide grunnivået. Etter at EPO bindes til sine celleoverflaterreseptorer, aktiverer det signalbaner som hindrer apoptose, og stimulerer erytroid celleformering.

Rekombinant humant EPO (epoetin alfa), tilvirket i kinesiske hamsterovarieceller, har en 165-aminosyresekvens som er identisk med human urin-EPO; de to er uadskillelige basert på funksjonelle analyser. Erytropoietins tilsynelatende molekylvekt er 32 000 til 40 000 dalton.

Erytropoietin er en vekstfaktor som primært stimulerer produksjonen av røde blodceller. Erytropoietinreseptorer kan uttrykkes på overflaten av en hel rekke tumorceller.

Farmakodynamiske effekter

Friske frivillige

Etter enkeltdoser (20 000 til 160 000 IE subkutant) med epoetin alfa ble det observert en doseavhengig respons for de farmakodynamiske markørene som ble undersøkt, inkludert: retikulocytter, RBC og hemoglobin. En definert profil for konsentrasjonstid med topp og returnering til baseline ble observert for endringer i prosentandelen retikulocytter. En mindre definert profil ble observert for RBC og hemoglobin. Generelt økte alle farmakodynamiske markører på en lineær måte hvor dosen nådde en maksimal respons ved det høyeste dosenivået.

Videre farmakodynamiske studier undersøkte 40 000 IE én gang ukentlig mot 150 IE/kg 3 ganger per uke. Til tross for forskjeller i profilene for konsentrasjonstid var den farmakodynamiske responsen (som målt av endringer i prosentandelen retikulocytter, hemoglobin og RBC) tilsvarende mellom disse regimene. Ytterligere studier sammenlignet regimet med 40 000 IE epoetin alfa én gang ukentlig med doser fra 80 000 til 120 000 IE subkutant annenhver uke. Totalt sett, basert på resultatene av disse farmakodynamiske studiene hos friske frivillige, ser det ut til at regimet med 40 000 IE én gang ukentlig er mer effektivt med hensyn til produksjonen av RBC, i forhold til regimene annenhver uke, til tross for en observert likhet i retikulocyttoproduksjonen mellom de ukentlige og annenhver ukentlige regimene.

Kronisk nyresvikt

Det er påvist at epoetin alfa stimulerer erythropoiese hos anemiske pasienter med CRF, inkludert dialyse- og predialysepasienter. Det første beviset på en respons på epoetin alfa er en økning i retikulocytaltallet innen 10 dager, etterfulgt av økninger i antallet røde blodceller, hemoglobin og hematokrit, vanligvis innen 2 til 6 uker. Hemoglobinresponsen varierer mellom pasienter og kan bli påvirket av jernlagre og forekomst av medvirkende medisinske problemer.

Kjemoterapiindusert anemi

Epoetin alfa administrert 3 ganger per uke eller én gang per uke er påvist å øke hemoglobin og redusere transfusjonsbehovet etter den første behandlingsmånedet hos anemiske kreftpasienter som får kjemoterapi.

I en studie som sammenlignet regimene 150 IE/kg 3 ganger per uke med 40 000 IE én gang ukentlig hos friske frivillige og hos anemiske kreftpasienter, var tidsprofilene for endringer av prosentandelen retikulocytter, hemoglobin og totalt antall røde blodceller tilsvarende mellom de to doseregimene hos både friske frivillige og anemiske kreftpasienter. AUC for de respektive farmakodynamiske parameterne var tilsvarende mellom regimet på 150 IE/kg 3 ganger per uke og regimet på 40 000 IE én gang ukentlig hos friske frivillige, og også hos anemiske kreftpasienter.

Voksne kirurgipasienter i et autologt predonasjonsprogram

Det er påvist at epoetin alfa stimulerer produksjonen av røde blodceller for å forsterke autolog blodsamling, og for å begrense nedgangen i hemoglobin hos voksne pasienter med planlagt større elektiv kirurgi som ikke er forventet å deponere hele det perioperative blodbehovet. De største effektene er observert hos pasienter med lavt hemoglobin (≤ 13 g/dl).

Behandling av voksne pasienter som er satt opp for større elektiv ortopedisk kirurgi

Hos voksne pasienter satt opp for større elektiv ortopedisk kirurgi med et hemoglobin på > 10 til 13 g/dl før behandling, er det påvist at epoetin alfa reduserer risikoen for å motta allogene transfusjoner og fremskynder erytroid restitusjon (økte hemoglobinnivåer, hematokritnivåer og retikulocytaltall).

Klinisk effekt og sikkerhet

Kronisk nyresvikt

Epoetin alfa er undersøkt i kliniske studier med voksne anemiske CRF-pasienter, inkludert hemodialyse- og predialysepasienter, for å behandle anemi og opprettholde hematokrit innen et målkonsentrasjonsområde på 30 til 36 %.

I kliniske studier med startdoser på 50 til 150 IE/kg, tre ganger per uke, svarte ca. 95 % av alle pasientene med en klinisk signifikant økning i hematokrit. Etter ca. to måneder med behandling var praktisk talt alle pasientene transfusjonsuavhengige. Så snart hematokritmålet ble nådd ble vedlikeholdsdosen tilpasset til hver enkelt pasient.

I de tre største kliniske studiene gjennomført med voksne pasienter på dialyse, var den gjennomsnittlige vedlikeholdsdosen som var nødvendig for å opprettholde hematokritet mellom 30 til 36 %, ca. 75 IE/kg, gitt 3 ganger per uke.

I en dobbeltblind, placebokontrollert, multisenter, livskvalitetsstudie med CRF-pasienter på hemodialyse ble klinisk og statistisk signifikante forbedringer påvist hos pasientene behandlet med epoetin alfa, sammenlignet med placebogruppen, ved måling av fatigue, fysiske symptomer, forhold og depresjon (Kidney Disease Questionnaire) etter seks måneder med behandling. Pasientene fra gruppen behandlet med epoetin alfa, ble også innmeldt i en åpen forlengelsesstudie som demonstrerte forbedringer i livskvaliteten som ble opprettholdt i ytterligere 12 måneder.

Voksne pasienter med nyreinsuffisiens som ikke får dialysebehandling enda

I kliniske studier gjennomført hos pasienter med CRF som ikke fikk dialyse, og som ble behandlet med epoetin alfa, var gjennomsnittlig varighet av behandlingen nesten fem måneder. Disse pasientene svarte på epoetin alfa-behandling på en måte tilsvarende det som er observert hos pasienter på dialyse. Pasienter med CRF som ikke fikk dialyse, demonstrerte en doseavhengig og vedvarende økning i hematokrit når epoetin alfa ble administrert enten intravenøst eller subkutant. Tilsvarende økning i hematokrit ble sett når epoetin alfa ble administrert med enten den ene eller den andre måten. Videre er det påvist at epoetin alfa-doser på 75 til 150 IE/kg per uke opprettholder hematokritverdien på 36 til 38 % i opptil seks måneder.

I 2 studier med forlenget intervalldosering med epoetin alfa (3 ganger per uke, én gang ukentlig, én hver 2. uke, og én gang hver 4. uke) opprettholdt noen pasienter med lengre doseringsintervaller ikke adekvate hemoglobinnivåer og nådde protokolldefinerte kriterier for tilbaketrekkning av hemoglobin (0 % hos én gang ukentlig, 3,7 % hos én gang hver 2. uke og 3,3 % hos én gang hver 4. uke).

En randomisert prospektiv studie evaluerte 1432 anemiske pasienter med kronisk nyresvikt som ikke fikk dialysebehandling. Pasienter ble tilskrevet epoetin alfa-behandling med et målnivå for hemoglobin på 13,5 g/dl (høyere enn det anbefalte hemoglobinkonsentrasjonsnivået) eller 11,3 g/dl. En større kardiovaskulær hendelse (død, myokardinfarkt, slag eller sykehusinnleggelse for kongestiv hjertesvikt) inntraff hos 125 (18 %) av de 715 pasientene i gruppen med høyere hemoglobin, sammenlignet med 97 (14 %) hos de 717 pasientene i gruppen med lavere hemoglobin (risikorate [RR] 1,3, 95 % KI: 1,0, 1,7, p = 0,03).

Samlede post-hoc-analyser av kliniske studier av ESA er utført hos pasienter med kronisk nyresvikt (på dialyse, ikke på dialyse, hos pasienter med og uten diabetes). Det ble observert en tendens mot økte risikoestimer for mortalitet, hjerte- og karhendelser og cerebrovaskulære hendelser av alle årsaker assosiert med høyere kumulerte ESA-doser, uavhengig av diabetes- eller dialysestatus (se pkt. 4.2 og pkt. 4.4).

Behandling av pasienter med kjemoterapiindusert anemi

Epoetin alfa er undersøkt i kliniske studier med voksne anemiske kreftpasienter med lymfoide og solide tumorer, og pasienter på forskjellige kjemoterapiregimer, inkludert platina- og ikke-platinaholdige regimer. I disse studiene ble det påvist at epoetin alfa administrert 3 ganger per uke og én gang ukentlig økte hemoglobin og senket transfusjonsbehovet etter den første behandlingsmåneden hos anemiske kreftpasienter. I noen studier ble den dobbeltblinde fasen etterfulgt av en åpen fase hvor alle pasientene fikk epoetin alfa, og en opprettholdelse av effekt ble observert.

Tilgjengelig dokumentasjon antyder at pasienter med hematologiske maligniteter og solide tumorer svarer ekvivalent på behandling med epoetin alfa, og at pasienter med eller uten tumorinfiltrering i benmargen svarer ekvivalent på behandling med epoetin alfa. Sammenlignbar intensitet av kjemoterapi i gruppene med epoetin alfa og placebo i kjemoterapistudiene, ble påvist av et tilsvarende område under den nøytrofile tidskurven hos pasienter behandlet med epoetin alfa og pasienter behandlet med placebo, samt av en tilsvarende andel av pasienter i gruppene behandlet med epoetin alfa og placebo, hvor absolutte nøytrofiltall falt til under 1000 og 500 celler/ μ l.

I en prospektiv, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie gjennomført med 375 anemiske pasienter med ulike ikke-myeloide maligniteter som fikk ikke-platinabasert kjemoterapi, var det en signifikant reduksjon av anemirelaterte sekveler (for eksempel tretthet, redusert energi og redusert aktivitetsnivå), målt ved hjelp av følgende metoder og skalaer: Functionell Assessment of Cancer Therapy-Anemia (FACT-An) normal skala, FACT-An tretthetsskala, Cancer Linear Analogue Scale (CLAS). To andre små, randomiserte, placebokontrollerte studier lyktes ikke i å vise signifikant bedring av livskvalitets-parametere etter henholdsvis EORTC-QLQ-C30-skalaen eller CLAS.

Overlevelse og tumorprogresjon er undersøkt i fem store, kontrollerte studier som involverte i alt 2833 pasienter. Fire av dem var dobbeltblinde, placebokontrollerte studier og én var en åpen studie. Studiene har enten rekruttert pasienter som fikk kjemoterapi (to studier) eller brukt pasientpopulasjoner hvor ESA-er ikke er indisert: anemi hos pasienter med cancer som ikke får kjemoterapi, og pasienter med cancer i hode og hals som får strålebehandling. Ønsket område for hemoglobinkonsentrasjonsnivå i to studier var > 13 g/dl (8,1 mmol/l), og i de gjenværende tre studiene var det 12 til 14 g/dl (7,5 til 8,7 mmol/l). I den åpne studien var det ingen forskjell i generell overlevelse mellom pasienter som ble behandlet med rekombinant, humant erythropoietin og kontrollene. I de fire placebokontrollerte studiene var risikorateen for gjennomsnittlig overlevelse mellom 1,25 og 2,47 i favør av kontrollene. Disse studiene har vist en konsistent, uforklarlig og statistisk signifikant økt mortalitet hos pasienter som har anemi assosiert med forskjellige vanlige cancertyper, og som fikk rekombinant, humant erythropoietin, sammenlignet med kontrollen. Generell overlevelse i forsøkene kan ikke fullstendig forklares med forskjellen i insidens av trombose og relaterte komplikasjoner hos de som fikk rekombinant humant erythropoietin og i kontrollgruppen.

Det er også utført en dataanalyse på pasientnivå med mer enn 13 900 kreftpasienter (kjemo-, radio-, kjemoradiobehandling eller ingen behandling) som deltok i 53 kontrollerte kliniske studier som omfattet flere ulike epoetiner. Meta-analyse av data om generell overlevelse gav en anslått risikorate på 1,06 i favør av kontrollen (95 % KI: 1,00, 1,12; 53 studier og 13 933 pasienter), og for kreftpasientene som fikk kjemoterapi var risikorateen for generell overlevelse 1,04 (95 % KI: 0,97, 1,11; 38 studier og 10 441 pasienter). Meta-analyser indikerer også konsistent en signifikant økt relativ risiko for tromboemboliske hendelser hos kreftpasienter som får rekombinant humant erythropoietin (se pkt. 4.4).

En randomisert, åpen, multisenterstudie ble utført hos 2098 anemiske kvinner med metastatisk mammacancer som fikk førstelinje eller andrelinje kjemoterapi. Dette var en ikke-underlegenhetsstudie designet for å utelukke en 15 % økt risiko for tumorprogresjon eller død med epoetin alfa pluss standardbehandling, sammenlignet med standardbehandling alene. Ved tidspunktet for klinisk cutoff var gjennomsnittlig progresjonsfri overlevelse (PFS) per undersøkers vurdering av sykdomsprogresjon 7,4 måneder i hver behandlingsarm (HR 1,09, 95 % KI: 0,99, 1,20), noe som indikerer at studiens formål ikke ble oppfylt. Et signifikant antall færre pasienter fikk overføring av RBC i gruppen som fikk epoetin alfa pluss standardbehandling (5,8 % mot 11,4 %). Imidlertid fikk et signifikant større antall pasienter trombovaskulære hendelser i gruppen som fikk epoetin alfa pluss standardbehandling (2,8 % mot 1,4 %). Ved den endelige analysen ble 1653 dødsfall rapportert. Gjennomsnittlig total overlevelse i gruppen som fikk epoetin alfa pluss standardbehandling var 17,8 måneder, sammenlignet med 18,0 måneder i gruppen som kun fikk standardbehandling (HR 1,07, 95 % KI: 0,97, 1,18). Mediantid til progresjon (TTP) basert på utprøverbestemt progressiv sykdom (PD) var 7,5 måneder i gruppen som fikk epoetin alfa pluss standardbehandling, og 7,5 måneder i gruppen som fikk standardbehandling (HR 1,099, 95 % KI: 0,998, 1,210). Median TTP basert på IRC-bestemt PD var 8,0 måneder i gruppen som fikk epoetin alfa pluss standardbehandling, og 8,3 måneder i gruppen som fikk standardbehandling (HR 1,033, 95 % KI: 0,924, 1,156).

Autologt predonasjonsprogram

Effekten av epoetin alfa ved tilrettelegging av autolog bloddonasjon hos pasienter med lavt hematokrit (≤ 39 % og ingen underliggende anemi på grunn av jernmangel) som er satt opp for større elektiv ortopedisk kirurgi, ble evaluert i en dobbeltblind, placebokontrollert studie gjennomført med 204 pasienter, og en enkeltblind placebokontrollert studie med 55 pasienter.

I den dobbeltblinde studien ble pasienter behandlet med epoetin alfa 600 IE/kg eller placebo intravenøst én gang daglig hver 3. til 4. dag over 3 uker (totalt 6 doser). I gjennomsnitt var pasientene behandlet med epoetin alfa i stand til å deponere betydelig flere enheter med blod (4,5 enheter) enn pasientene behandlet med placebo (3,0 enheter).

I den enkeltblinde studien ble pasienter behandlet med epoetin alfa 300 IE/kg eller 600 IE/kg eller placebo intravenøst én gang daglig hver 3. til 4. dag over 3 uker (totalt 6 doser). Pasientene behandlet med epoetin alfa var også i stand til å deponere betydelig flere enheter med blod (epoetin alfa 300 IE/kg = 4,4 enheter; epoetin alfa 600 IE/kg = 4,7 enheter) enn pasientene behandlet med placebo (2,9 enheter).

Behandling med epoetin alfa reduserte risikoen for eksponering for allogent blod med 50 % sammenlignet med pasienter som ikke fikk epoetin alfa.

Større elektiv ortopedisk kirurgi

Effekten av epoetin alfa (300 IE/kg eller 100 IE/kg) på eksponeringen for allogent blodtransfusjon ble evaluert i en placebokontrollert, dobbeltblind klinisk studie med voksne pasienter uten jernmangel som var satt opp for større elektiv ortopedisk hofte- eller knekirurgi. Epoetin alfa ble administrert subkutant i 10 dager før kirurgi, på kirurgidagen, og i fire dager etter kirurgi. Pasientene ble stratifisert i henhold til deres baseline hemoglobin (≤ 10 g/dl, > 10 til ≤ 13 g/dl og > 13 g/dl).

Epoetin alfa 300 IE/kg ga en signifikant reduksjon i risikoen for allogent transfusjon hos pasienter med forhåndsbehandlet hemoglobin på > 10 til ≤ 13 g/dl. Seksten prosent av epoetin alfa 300 IE/kg, 23 % av epoetin alfa 100 IE/kg og 45 % av placebobehandlede pasienter hadde behov for transfusjon. En åpen, parallellgruppe-studie med voksne pasienter uten jernmangel, med et forhåndsbehandlet hemoglobin på ≥ 10 til ≤ 13 g/dl som var satt opp for større ortopedisk hofte- eller knekirurgi sammenlignet epoetin alfa 300 IE/kg subkutant daglig i 10 dager før kirurgi, på kirurgidagen, og i fire dager etter kirurgi med epoetin alfa 600 IE/kg subkutant én gang ukentlig i 3 uker før kirurgi og på kirurgidagen.

Fra forhåndsbehandling til prekirurgi var gjennomsnittlig økning i hemoglobin i gruppen med 600 IE/kg ukentlig (1,44 g/dl) dobbelt så stor som den som ble observert i gruppen

med 300 IE/kg daglig (0,73 g/dl). Gjennomsnittlige hemoglobinnivåer var tilsvarende i begge behandlingsgruppene gjennom den postkirurgiske perioden.

Den erytropoietiske responsen som ble observert i begge behandlingsgruppene førte til tilsvarende transfusjonsrater (16 % i gruppen med 600 IE/kg ukentlig og 20 % i gruppen med 300 IE/kg daglig).

Behandling av voksne pasienter med lav- eller intermediær-1-risiko MDS

I en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert flersenterstudie ble effekten og sikkerheten av epoetin alfa hos voksne anemiske pasienter med lav- eller intermediær-1-risiko MDS undersøkt.

Pasientene ble inndelt etter serumerytropoetinnivå (sEPO) og tidligere transfusjonsstatus ved screening. Viktige baseline-egenskaper for sjiktet < 200 mE/ml er vist i tabellene nedenfor.

Baseline-egenskaper for pasienter med sEPO < 200 mE/ml ved screening		
Randomisert		
Totalt (N) ^b	Epoetin alfa 85 ^a	Placebo 45
Screening sEPO < 200 mE/ml (N)	71	39
Hemoglobin (g/l)		
N	71	39
Gjennomsnitt	92,1 (8,57)	92,1 (8,51)
Median	94,0	96,0
Område	(71, 109)	(69, 105)
95 % KI for gjennomsnitt	(90,1, 94,1)	(89,3, 94,9)
Tidligere transfusjoner		
N	71	39
Ja	31 (43,7 %)	17 (43,6 %)
≤ 2 RBC-enheter	16 (51,6 %)	9 (52,9 %)
>2 og ≤4 RBC-enheter	14 (45,2 %)	8 (47,1 %)
>4 RBC-enheter	1 (3,2 %)	0
Nei	40 (56,3 %)	22 (56,4 %)
^a én pasient hadde ikke sEPO-data		
^b i sjiktet ≥ 200 mE/ml var det 13 pasienter i epoetin alfa-gruppen og 6 pasienter i placebogruppen		

Erytroidrespons var definert i henhold til kriteriene fra International Working Group (IWG) 2006 som en hemoglobinøkning ≥ 1,5 g/dl fra baseline eller en reduksjon av RBC-enheter overført med et absolutt tall på minst 4 enheter hver 8. uke sammenlignet med de 8 ukene før baseline, og en responsvarighet på minst 8 uker.

Erytroidrespons i de første 24 ukene av studien ble vist av 27/85 (31,8 %) av pasientene i epoetin alfa-gruppen sammenlignet med 2/45 (4,4 %) av pasientene i placebogruppen ($p < 0,001$). Alle pasientene med respons var i sjiktet med sEPO < 200 mE/ml under screening. I det sjiktet viste 20/40 (50 %) av pasientene uten tidligere transfusjoner erytroidrespons i løpet av de første 24 ukene, sammenlignet med 7/31 (22,6 %) av pasientene med tidligere transfusjoner (to pasienter med tidligere transfusjon nådde primært endepunkt basert på reduksjon av RBC-enheter overført med et absolutt tall på minst 4 enheter hver 8. uke sammenlignet med de 8 ukene før baseline).

Mediantid fra baseline til første transfusjon var statistisk signifikant lenger i epoetin alfa-gruppen sammenlignet med placebo (49 vs. 37 dager; $p = 0,046$). Etter 4 ukers behandling var tiden til første transfusjon ytterligere økt i epoetin alfa-gruppen (142 vs. 50 dager, $p = 0,007$). Prosentandelen av pasienter som fikk transfusjon i epoetin alfa-gruppen sank fra 51,8 % i de 8 ukene før baseline til 24,7 % mellom uke 16 og 24, sammenlignet med placebogruppen, som hadde en økning i transfusjonsraten fra 48,9 % til 54,1 % i samme tidsrom.

Pediatrik populasjon

Kronisk nyresvikt

Epoetin alfa ble evaluert i en åpen, ikke-randomisert 52 ukers klinisk studie med åpent doseområde med pediatrike CRF-pasienter som fikk hemodialyse. Median alder på pasientene innmeldt i studien var 11,6 år (område 0,5 til 20,1 år).

Epoetin alfa ble administrert ved 75 IE/kg/uke intravenøst i 2 eller 3 oppdelte doser før dialyse, titrert ved 75 IE/kg/uke med intervaller på 4 uker (opptil maksimalt 300 IE/kg/uke), for å oppnå en økning i hemoglobin på 1 g/dl/måned. Ønsket konsentrasjonsområde for hemoglobin var 9,6 til 11,2 g/dl. Åttien prosent av pasientene oppnådde konsentrasjonsnivået for hemoglobin. Median tid til målet var 11 uker og median dose ved målet var 150 IE/kg/uke. Av pasientene som nådde målet, gjorde 90 % det med et doseringsregime på 3 ganger per uke.

Etter 52 uker forble 57 % av pasientene i studien, og mottok en median dose på 200 IE/kg/uke. Kliniske data for subkutan administrering hos barn er begrenset. I 5 små, åpne, ukontrollerte studier (antall pasienter varierte fra 9-22, totalt N = 72), ble epoetin alfa administrert subkutan hos barn i startdoser på 100 IE/kg/uke til 150 IE/kg/uke, med mulighet for å øke til 300 IE/kg/uke. I disse studiene var de fleste pre-dialysepasienter (N = 44), 27 pasienter fikk peritoneal dialyse og 2 fikk hemodialyse i alderen 4 måneder til 17 år. Totalt sett hadde disse studiene metodiske begrensninger, men behandling ble forbundet med positiv utvikling mot høyere hemoglobinnivåer. Ingen uventede bivirkninger ble rapportert (se pkt. 4.2).

Kjemoterapiindusert anemi

Epoetin alfa 600 IE/kg (administrert intravenøst eller subkutan én gang per uke) har blitt evaluert i en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert 16-ukers studie og i en randomisert, kontrollert, åpen 20-ukers studie av anemiske pediatrike pasienter som mottok myelosuppressiv kjemoterapi for behandling av ulike ikke-myeloide maligniteter hos barn.

I 16-ukers studien (n = 222) var det hos pasienter som ble behandlet med epoetin alfa ingen statistisk signifikant effekt på pasientrapportert eller foreldrerapportert Paediatric Quality of Life Inventory eller Cancer Module-skår sammenlignet med placebo (primært effektendepunkt). I tillegg var det ingen statistisk forskjell mellom andelen av pasienter som behøvde overføring av RBC og gruppen som fikk epoetin alfa og placebo.

I 20-ukers studien (n = 225) ble det ikke observert signifikant forskjell i det primære effektendepunktet, dvs. at andelen pasienter som behøvde overføring av RBC etter dag 28 (62 % av pasienter som fikk epoetin alfa mot 69 % av pasienter som fikk standardbehandling).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter subkutan injeksjon nådde serumnivåene av epoetin alfa en topp på mellom 12 og 18 timer etter dosering. Det var ingen akkumulering etter subkutan ukentlig administrering av flere doser med 600 IE/kg.

Den absolutte biotilgjengeligheten til epoetin alfa som injiseres subkutan, er ca. 20 % hos friske frivillige.

Distribusjon

Gjennomsnittlig distribusjonsvolum var 49,3 ml/kg etter intravenøse doser på 50 og 100 IE/kg hos friske frivillige. Etter intravenøs administrering av epoetin alfa hos pasienter med kronisk nyresvikt, var distribusjonsvolumet henholdsvis i området fra 57-107 ml/kg etter enkeltdosering (12 IE/kg) til 42-64 ml/kg etter multipl dosering (48-192 IE/kg). Derfor er distribusjonsvolumet litt høyere enn plasmarommet.

Eliminasjon

Halveringstiden av epoetin alfa etter flere doser intravenøs administrering er ca. 4 timer hos friske frivillige.

Halveringstiden etter subkutan administrasjon er anslått til å være ca. 24 timer hos friske frivillige.

Gjennomsnittlig CL/F for regimene med 150 IE/kg 3 ganger per uke og 40 000 IE én gang ukentlig hos friske frivillige var henholdsvis 31,2 og 12,6 ml/time/kg. Gjennomsnittlig CL/F for regimene med 150 IE/kg 3 ganger per uke og 40 000 IE én gang ukentlig hos anemiske kreftpasienter var henholdsvis 45,8 og 11,3 ml/time/kg. Hos de fleste anemiske kreftpasientene som fikk syklisk kjemoterapi, var CL/F lavere etter subkutane doser med 40 000 IE én gang ukentlig og 150 IE/kg 3 ganger per uke, sammenlignet med verdiene hos friske frivillige.

Linearitet/ikke-linearitet

Hos friske frivillige, ble det observert en doseproporsjonal økning i serumkonsentrasjonene av epoetin alfa etter intravenøs administrering med 150 og 300 IE/kg, 3 ganger per uke. Administrering av enkeltdoser på 300 til 2400 IE/kg subkutan epoetin alfa førte til et lineært forhold mellom gjennomsnittlig C_{max} og dose, og mellom gjennomsnittlig AUC og dose. Et motsatt forhold mellom tilsynelatende clearance og dose ble sett hos friske frivillige.

I studier som utforsket forlengelse av doseintervallet (40 000 IE én gang ukentlig og 80 000, 100 000 og 120 000 IE annenhver uke), ble et lineært, men ikke-dose-proporsjonalt forhold observert mellom gjennomsnittlig C_{max} og dose, og gjennomsnittlig AUC og dose ved steady state.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Epoetin alfa tilkjennegir en doserelatert effekt på hematologiske parametere som er uavhengig av administrasjonsvei.

Pediatrisk populasjon

En halveringstid på ca. 6,2 til 8,7 timer har vært rapportert hos pediatriske pasienter med kronisk nyresvikt etter flere doser intravenøs administrering av epoetin alfa. Den farmakokinetiske profilen av epoetin alfa hos barn og ungdom synes å være tilsvarende den hos voksne.

Farmakokinetiske data hos nyfødte er begrenset.

En studie av 7 for tidlig fødte barn med svært lav vekt og 10 friske voksne som ble gitt erythropoietin i.v. anslo at distribusjonsvolumet var omtrent 1,5 til 2 ganger høyere hos de for tidlig fødte barna enn hos de friske voksne, og clearance var omtrent 3 ganger så høy hos de for tidlig fødte barna enn hos de friske voksne.

Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med kronisk nyresvikt er halveringstiden av intravenøst administrert epoetin alfa litt forlenget, ca. 5 timer, sammenlignet med friske frivillige.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I toksikologiske studier med gjentatt dosering var behandlingen med epoetin alfa assosiert med subklinisk benmargsfibrose hos hunder og rotter, men ikke hos aper. Benmargsfibrose er en kjent komplikasjon ved kronisk nyresvikt hos mennesker og kan være relatert til sekundær hyperparatyreoidisme eller ukjente faktorer. Forekomsten av benmargsfibrose var ikke økt i en studie av hemodialysepasienter som ble behandlet med epoetin alfa i 3 år, sammenlignet med en tilsvarende kontrollgruppe med dialysepasienter som ikke hadde fått behandling med epoetin alfa.

Epoetin alfa induserer ikke bakteriell genmutasjon (Ames Test), kromosomale aberrasjoner i celler fra pattedyr, mikronukleus hos mus, eller genmutasjon ved HGPRT-locus.

Det er ikke gjennomført langvarige karsinogenitetsstudier. Motstridende rapporter i litteraturen, basert på *in vitro*-funn fra tumorprøver fra mennesker, antyder at erythropoietiner spiller en rolle ved proliferering av tumor. Dette har usikker signifikans i den kliniske situasjonen.

I cellekulturer fra humane benmargsceller, stimulerer epoetin alfa erythropoiesen spesifikt og påvirker ikke leukopoiesen. Cytotoksiske virkninger av epoetin alfa på benmargsceller kunne ikke påvises.

I dyrestudier er det påvist at epoetin alfa reduserer fosterets kroppsvekt, forsinket forbenning og øker mortaliteten for fosteret når det administreres i ukentlige doser på ca. 20 ganger mer enn anbefalt ukentlig dose for mennesker. Disse endringene tolkes for å være sekundære i forhold til redusert maternal kroppsvektøkning, og betydningen hos mennesker er ukjent ved terapeutiske doserivåer.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumdihydrogenfosfatdihydrat
Dinatriumfosfatdihydrat
Natriumklorid
Glysin
Polysorbat 80
Vann til injeksjonsvæsker
Saltsyre (for pH-justering)
Natriumhydroksid (for pH-justering)

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, må dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares og transporteres nedkjølt (2°C til 8°C). Dette temperaturområdet skal overholdes nøye frem til administrering til pasienten.

Når legemidlet skal brukes ambulant, kan produktet tas ut av kjøleskapet, uten å settes tilbake, i en maksimal periode på 3 dager ved høyst 25°C. Dersom legemidlet ikke har blitt brukt i løpet av denne perioden skal det destrueres.

Skal ikke fryses eller ristes.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Ferdigfylte sprøyter (type I glass), med eller uten nålebeskyttelse, med stempelpropp (teflonisert gummi) forseglet i blisterpakning.

Epoetin alfa HEXAL 1000 IE/0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 0,5 ml oppløsning.

Pakning med 1 eller 6 sprøyter.

Epoetin alfa HEXAL 2000 IE/1 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 1 ml oppløsning.

Pakning med 1 eller 6 sprøyter.

Epoetin alfa HEXAL 3000 IE/0,3 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte
Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 0,3 ml oppløsning.
Pakning med 1 eller 6 sprøyter.

Epoetin alfa HEXAL 4000 IE/0,4 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte
Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 0,4 ml oppløsning.
Pakning med 1 eller 6 sprøyter.

Epoetin alfa HEXAL 5000 IE/0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte
Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 0,5 ml oppløsning.
Pakning med 1 eller 6 sprøyter.

Epoetin alfa HEXAL 6000 IE/0,6 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte
Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 0,6 ml oppløsning.
Pakning med 1 eller 6 sprøyter.

Epoetin alfa HEXAL 7000 IE/0,7 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte
Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 0,7 ml oppløsning.
Pakning med 1 eller 6 sprøyter.

Epoetin alfa HEXAL 8000 IE/0,8 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte
Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 0,8 ml oppløsning.
Pakning med 1 eller 6 sprøyter.

Epoetin alfa HEXAL 9000 IE/0,9 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte
Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 0,9 ml oppløsning.
Pakning med 1 eller 6 sprøyter.

Epoetin alfa HEXAL 10 000 IE/1 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte
Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 1 ml oppløsning.
Pakning med 1 eller 6 sprøyter.

Epoetin alfa HEXAL 20 000 IE/0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte
Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 0,5 ml oppløsning.
Pakning med 1, 4 eller 6 sprøyter.

Epoetin alfa HEXAL 30 000 IE/0,75 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte
Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 0,75 ml oppløsning.
Pakning med 1, 4 eller 6 sprøyter.

Epoetin alfa HEXAL 40 000 IE/1 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte
Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 1 ml oppløsning.
Pakning med 1, 4 eller 6 sprøyter.
Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Epoetin alfa HEXAL bør ikke brukes, men kastes

- dersom væsken er farget, eller du kan se flytende partikler i den.
- dersom forseglingen er brutt.
- dersom du vet eller tror at den kan ha blitt frosset ved et uhell.
- hvis det har inntruffet en kjøleskapsvikt.

De ferdigfylte sprøytene er bruksferdige (se pkt. 4.2). Den ferdigfylte sprøyten skal ikke rystes. Sprøytene er preget med graderingsringer for å muliggjøre delbruk om nødvendig. Hver

graderingsring tilsvarer et volum på 0,1 ml. Produktet er kun til engangsbruk. Ta kun én dose Epoetin alfa HEXAL fra hver sprøyte, og destruer uønsket oppløsning før injisering.

Bruk av den ferdigfylte sprøyten med nålebeskyttelse

Nålebeskyttelsen dekker til nålen etter injeksjonen for å forhindre nålestikkskader. Dette påvirker ikke den normale funksjonen til sprøyten. Press stemplet sakte og jevnt ned til hele dosen er gitt, og det ikke er mulig å presse stemplet lenger ned. Fjern sprøyten fra pasienten mens du opprettholder presset på stemplet. Nålebeskyttelsen vil dekke til nålen når stemplet slippes løs.

Bruk av den ferdigfylte sprøyten uten nålebeskyttelse

Administrer dosen i samsvar med standardprotokollen.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Hexal AG
Industriestr. 25
D-83607 Holzkirchen
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Epoetin alfa HEXAL 1000 IE/0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte
EU/1/07/411/001
EU/1/07/411/002
EU/1/07/411/027
EU/1/07/411/028

Epoetin alfa HEXAL 2000 IE/1 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte
EU/1/07/411/003
EU/1/07/411/004
EU/1/07/411/029
EU/1/07/411/030

Epoetin alfa HEXAL 3000 IE/0,3 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte
EU/1/07/411/005
EU/1/07/411/006
EU/1/07/411/031
EU/1/07/411/032

Epoetin alfa HEXAL 4000 IE/0,4 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte
EU/1/07/411/007
EU/1/07/411/008
EU/1/07/411/033
EU/1/07/411/034

Epoetin alfa HEXAL 5000 IE/0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte
EU/1/07/411/009
EU/1/07/411/010
EU/1/07/411/035
EU/1/07/411/036

Epoetin alfa HEXAL 6000 IE/0,6 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte
EU/1/07/411/011
EU/1/07/411/012
EU/1/07/411/037
EU/1/07/411/038

Epoetin alfa HEXAL 7000 IE/0,7 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte
EU/1/07/411/017
EU/1/07/411/018
EU/1/07/411/039
EU/1/07/411/040

Epoetin alfa HEXAL 8000 IE/0,8 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte
EU/1/07/411/013
EU/1/07/411/014
EU/1/07/411/041
EU/1/07/411/042

Epoetin alfa HEXAL 9000 IE/0,9 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte
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 IE/1 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte
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 IE/0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte
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 IE/0,75 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte
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 IE/1 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte
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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 28. august 2007
Dato for siste fornyelse: 18. juni 2012

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK(E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER AV BIOLOGISK(e) VIRKESTOFF(er) OG TILVIRKER(e) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk(e) virkestoff(er)

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

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6336 Langkampfen
Østerrike

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTRE ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Epoetin alfa HEXAL 1000 IE/0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte

Epoetin alfa

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 ferdigfylt sprøyte på 0,5 ml inneholder 1000 internasjonale enheter (IE), tilsvarende 8,4 mikrogram epoetin alfa.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: natriumdihydrogenfosfatdihydrat, dinatriumfosfatdihydrat, natriumklorid, glysin, polysorbat 80, saltsyre (til pH-justering), natriumhydroksid (til pH-justering) og vann til injeksjonsvæsker.

Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte.

1 ferdigfylt sprøyte med 0,5 ml

6 ferdigfylte sprøyter med 0,5 ml

1 ferdigfylt sprøyte med 0,5 ml med nålebeskyttelse

6 ferdigfylte sprøyter med 0,5 ml med nålebeskyttelse

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Til subkutan og intravenøs bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Skal ikke rystes.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares og transporteres nedkjølt (2°C - 8°C).
Skal ikke fryses.

Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Epoetin alfa HEXAL 1000 IE/0,5 ml

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT/SPRØYTE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Epoetin alfa HEXAL 1000 IE/0,5 ml injeksjonsvæske

Epoetin alfa
i.v./s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTRE ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Epoetin alfa HEXAL 2000 IE/1 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte

Epoetin alfa

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 ferdigfylt sprøyte på 1 ml inneholder 2000 internasjonale enheter (IE), tilsvarende 16,8 mikrogram epoetin alfa.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: natriumdihydrogenfosfatdihydrat, dinatriumfosfatdihydrat, natriumklorid, glysin, polysorbat 80, saltsyre (til pH-justering), natriumhydroksid (til pH-justering) og vann til injeksjonsvæsker.

Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte.

1 ferdigfylt sprøyte med 1 ml

6 ferdigfylte sprøyter med 1 ml

1 ferdigfylt sprøyte med 1 ml med nålebeskyttelse

6 ferdigfylte sprøyter med 1 ml med nålebeskyttelse

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Til subkutan og intravenøs bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Skal ikke rystes.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares og transporteres nedkjølt (2°C - 8°C).
Skal ikke fryses.

Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Epoetin alfa HEXAL 2000 IE/1 ml

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT/SPRØYTE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Epoetin alfa HEXAL 2000 IE/1 ml injeksjonsvæske

Epoetin alfa
i.v./s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTRE ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Epoetin alfa HEXAL 3000 IE/0,3 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte

Epoetin alfa

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 ferdigfylt sprøyte på 0,3 ml inneholder 3000 internasjonale enheter (IE), tilsvarende 25,2 mikrogram epoetin alfa.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: natriumdihydrogenfosfatdihydrat, dinatriumfosfatdihydrat, natriumklorid, glysin, polysorbat 80, saltsyre (til pH-justering), natriumhydroksid (til pH-justering) og vann til injeksjonsvæsker.

Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte.

1 ferdigfylt sprøyte med 0,3 ml

6 ferdigfylte sprøyter med 0,3 ml

1 ferdigfylt sprøyte med 0,3 ml med nålebeskyttelse

6 ferdigfylte sprøyter med 0,3 ml med nålebeskyttelse

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Til subkutan og intravenøs bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Skal ikke rystes.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares og transporteres nedkjølt (2°C - 8°C).
Skal ikke fryses.

Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Epoetin alfa HEXAL 3000 IE/0,3 ml

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT/SPRØYTE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Epoetin alfa HEXAL 3000 IE/0,3 ml injeksjonsvæske

Epoetin alfa
i.v./s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTRE ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Epoetin alfa HEXAL 4000 IE/0,4 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte

Epoetin alfa

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 ferdigfylt sprøyte på 0,4 ml inneholder 4000 internasjonale enheter (IE), tilsvarende 33,6 mikrogram epoetin alfa.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: natriumdihydrogenfosfatdihydrat, dinatriumfosfatdihydrat, natriumklorid, glysin, polysorbat 80, saltsyre (til pH-justering), natriumhydroksid (til pH-justering) og vann til injeksjonsvæsker.

Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte.

1 ferdigfylt sprøyte med 0,4 ml

6 ferdigfylte sprøyter med 0,4 ml

1 ferdigfylt sprøyte med 0,4 ml med nålebeskyttelse

6 ferdigfylte sprøyter med 0,4 ml med nålebeskyttelse

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Til subkutan og intravenøs bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Skal ikke rystes.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares og transporteres nedkjølt (2°C - 8°C).
Skal ikke fryses.

Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Epoetin alfa HEXAL 4000 IE/0,4 ml

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT/SPRØYTE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Epoetin alfa HEXAL 4000 IE/0,4 ml injeksjonsvæske

Epoetin alfa
i.v./s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTRE ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Epoetin alfa HEXAL 5000 IE/0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte

Epoetin alfa

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 ferdigfylt sprøyte på 0,5 ml inneholder 5000 internasjonale enheter (IE), tilsvarende 42,0 mikrogram epoetin alfa.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: natriumdihydrogenfosfatdihydrat, dinatriumfosfatdihydrat, natriumklorid, glysin, polysorbat 80, saltsyre (til pH-justering), natriumhydroksid (til pH-justering) og vann til injeksjonsvæsker.

Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte.

1 ferdigfylt sprøyte med 0,5 ml

6 ferdigfylte sprøyter med 0,5 ml

1 ferdigfylt sprøyte med 0,5 ml med nålebeskyttelse

6 ferdigfylte sprøyter med 0,5 ml med nålebeskyttelse

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Til subkutan og intravenøs bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Skal ikke rystes.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares og transporteres nedkjølt (2°C - 8°C).

Skal ikke fryses.

Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/411/009

EU/1/07/411/010

EU/1/07/411/035

EU/1/07/411/036

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Epoetin alfa HEXAL 5000 IE/0,5 ml

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:

SN:

NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT/SPRØYTE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Epoetin alfa HEXAL 5000 IE/0,5 ml injeksjonsvæske

Epoetin alfa
i.v./s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTRE ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Epoetin alfa HEXAL 6000 IE/0,6 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte

Epoetin alfa

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 ferdigfylt sprøyte på 0,6 ml inneholder 6000 internasjonale enheter (IE), tilsvarende 50,4 mikrogram epoetin alfa.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: natriumdihydrogenfosfatdihydrat, dinatriumfosfatdihydrat, natriumklorid, glysin, polysorbat 80, saltsyre (til pH-justering), natriumhydroksid (til pH-justering) og vann til injeksjonsvæsker.

Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte.

1 ferdigfylt sprøyte med 0,6 ml

6 ferdigfylte sprøyter med 0,6 ml

1 ferdigfylt sprøyte med 0,6 ml med nålebeskyttelse

6 ferdigfylte sprøyter med 0,6 ml med nålebeskyttelse

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Til subkutan og intravenøs bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Skal ikke rystes.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares og transporteres nedkjølt (2°C - 8°C).
Skal ikke fryses.

Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Epoetin alfa HEXAL 6000 IE/0,6 ml

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT/SPRØYTE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Epoetin alfa HEXAL 6000 IE/0,6 ml injeksjonsvæske

Epoetin alfa

i.v./s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTRE ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Epoetin alfa HEXAL 7000 IE/0,7 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte

Epoetin alfa

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 ferdigfylt sprøyte på 0,7 ml inneholder 7000 internasjonale enheter (IE), tilsvarende 58,8 mikrogram epoetin alfa.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: natriumdihydrogenfosfatdihydrat, dinatriumfosfatdihydrat, natriumklorid, glysin, polysorbat 80, saltsyre (til pH-justering), natriumhydroksid (til pH-justering) og vann til injeksjonsvæsker.

Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte.

1 ferdigfylt sprøyte med 0,7 ml

6 ferdigfylte sprøyter med 0,7 ml

1 ferdigfylt sprøyte med 0,7 ml med nålebeskyttelse

6 ferdigfylte sprøyter med 0,7 ml med nålebeskyttelse

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Til subkutan og intravenøs bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Skal ikke rystes.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares og transporteres nedkjølt (2°C - 8°C).
Skal ikke fryses.

Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Epoetin alfa HEXAL 7000 IE/0,7 ml

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT/SPRØYTE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Epoetin alfa HEXAL 7000 IE/0,7 ml injeksjonsvæske

Epoetin alfa
i.v./s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTRE ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Epoetin alfa HEXAL 8000 IE/0,8 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte

Epoetin alfa

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 ferdigfylt sprøyte på 0,8 ml inneholder 8000 internasjonale enheter (IE), tilsvarende 67,2 mikrogram epoetin alfa.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: natriumdihydrogenfosfatdihydrat, dinatriumfosfatdihydrat, natriumklorid, glysin, polysorbat 80, saltsyre (til pH-justering), natriumhydroksid (til pH-justering) og vann til injeksjonsvæsker.

Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte.

1 ferdigfylt sprøyte med 0,8 ml

6 ferdigfylte sprøyter med 0,8 ml

1 ferdigfylt sprøyte med 0,8 ml med nålebeskyttelse

6 ferdigfylte sprøyter med 0,8 ml med nålebeskyttelse

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Til subkutan og intravenøs bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Skal ikke rystes.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares og transporteres nedkjølt (2°C - 8°C).
Skal ikke fryses.

Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Epoetin alfa HEXAL 8000 IE/0,8 ml

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT/SPRØYTE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Epoetin alfa HEXAL 8000 IE/0,8 ml injeksjonsvæske

Epoetin alfa
i.v./s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTRE ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Epoetin alfa HEXAL 9000 IE/0,9 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte

Epoetin alfa

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 ferdigfylt sprøyte på 0,9 ml inneholder 9000 internasjonale enheter (IE), tilsvarende 75,6 mikrogram epoetin alfa.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: natriumdihydrogenfosfatdihydrat, dinatriumfosfatdihydrat, natriumklorid, glysin, polysorbat 80, saltsyre (til pH-justering), natriumhydroksid (til pH-justering) og vann til injeksjonsvæsker.

Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte.

1 ferdigfylt sprøyte med 0,9 ml

6 ferdigfylte sprøyter med 0,9 ml

1 ferdigfylt sprøyte med 0,9 ml med nålebeskyttelse

6 ferdigfylte sprøyter med 0,9 ml med nålebeskyttelse

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Til subkutan og intravenøs bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Skal ikke rystes.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares og transporteres nedkjølt (2°C - 8°C).
Skal ikke fryses.

Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Epoetin alfa HEXAL 9000 IE/0,9 ml

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT/SPRØYTE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Epoetin alfa HEXAL 9000 IE/0,9 ml injeksjonsvæske

Epoetin alfa
i.v./s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTRE ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Epoetin alfa HEXAL 10 000 IE/1 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte
Epoetin alfa

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 ferdigfylt sprøyte på 1 ml inneholder 10 000 internasjonale enheter (IE), tilsvarende 84,0 mikrogram epoetin alfa.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: natriumdihydrogenfosfatdihydrat, dinatriumfosfatdihydrat, natriumklorid, glysin, polysorbat 80, saltsyre (til pH-justering), natriumhydroksid (til pH-justering) og vann til injeksjonsvæsker.
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte.
1 ferdigfylt sprøyte med 1 ml
6 ferdigfylte sprøyter med 1 ml
1 ferdigfylt sprøyte med 1 ml med nålebeskyttelse
6 ferdigfylte sprøyter med 1 ml med nålebeskyttelse

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Til subkutan og intravenøs bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Skal ikke rystes.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares og transporteres nedkjølt (2°C - 8°C).
Skal ikke fryses.

Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Epoetin alfa HEXAL 10 000 IE/1 ml

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT/SPRØYTE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Epoetin alfa HEXAL 10 000 IE/1 ml injeksjonsvæske

Epoetin alfa
i.v./s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTRE ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Epoetin alfa HEXAL 20 000 IE/0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte
Epoetin alfa

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 ferdigfylt sprøyte på 0,5 ml inneholder 20 000 internasjonale enheter (IE),
tilsvarende 168,0 mikrogram epoetin alfa.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: natriumdihydrogenfosfatdihydrat, dinatriumfosfatdihydrat, natriumklorid, glysin, polysorbat 80, saltsyre (til pH-justering), natriumhydroksid (til pH-justering) og vann til injeksjonsvæsker.
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte.
1 ferdigfylt sprøyte med 0,5 ml
6 ferdigfylte sprøyter med 0,5 ml
1 ferdigfylt sprøyte med 0,5 ml med nålebeskyttelse
4 ferdigfylte sprøyter med 0,5 ml med nålebeskyttelse
6 ferdigfylte sprøyter med 0,5 ml med nålebeskyttelse

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Til subkutan og intravenøs bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Skal ikke rystes.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares og transporteres nedkjølt (2°C - 8°C).
Skal ikke fryses.

Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Epoetin alfa HEXAL 20 000 IE/0,5 ml

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT/SPRØYTE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Epoetin alfa HEXAL 20 000 IE/0,5 ml injeksjonsvæske

Epoetin alfa
i.v./s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTRE ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Epoetin alfa HEXAL 30 000 IE/0,75 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte
Epoetin alfa

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 ferdigfylt sprøyte på 0,75 ml inneholder 30 000 internasjonale enheter (IE),
tilsvarende 252,0 mikrogram epoetin alfa.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: natriumdihydrogenfosfatdihydrat, dinatriumfosfatdihydrat, natriumklorid, glysin, polysorbat 80, saltsyre (til pH-justering), natriumhydroksid (til pH-justering) og vann til injeksjonsvæsker.
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte.
1 ferdigfylt sprøyte med 0,75 ml
6 ferdigfylte sprøyter med 0,75 ml
1 ferdigfylt sprøyte med 0,75 ml med nålebeskyttelse
4 ferdigfylte sprøyter med 0,75 ml med nålebeskyttelse
6 ferdigfylte sprøyter med 0,75 ml med nålebeskyttelse

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Til subkutan og intravenøs bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Skal ikke rystes.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares og transporteres nedkjølt (2°C - 8°C).
Skal ikke fryses.

Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Epoetin alfa HEXAL 30 000 IE/0,75 ml

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT/SPRØYTE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Epoetin alfa HEXAL 30 000 IE/0,75 ml injeksjonsvæske

Epoetin alfa
i.v./s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTRE ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Epoetin alfa HEXAL 40 000 IE/1 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte
Epoetin alfa

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 ferdigfylt sprøyte på 1 ml inneholder 40 000 internasjonale enheter (IE),
tilsvarende 336,0 mikrogram epoetin alfa.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: natriumdihydrogenfosfatdihydrat, dinatriumfosfatdihydrat, natriumklorid, glysin, polysorbat 80, saltsyre (til pH-justering), natriumhydroksid (til pH-justering) og vann til injeksjonsvæsker.
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte.
1 ferdigfylt sprøyte med 1 ml
6 ferdigfylte sprøyter med 1 ml
1 ferdigfylt sprøyte med 1 ml med nålebeskyttelse
4 ferdigfylte sprøyter med 1 ml med nålebeskyttelse
6 ferdigfylte sprøyter med 1 ml med nålebeskyttelse

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Til subkutan og intravenøs bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Skal ikke rystes.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares og transporteres nedkjølt (2°C - 8°C).
Skal ikke fryses.

Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Epoetin alfa HEXAL 40 000 IE/1 ml

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT/SPRØYTE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Epoetin alfa HEXAL 40 000 IE/1 ml injeksjonsvæske

Epoetin alfa
i.v./s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

- Epoetin alfa HEXAL 1000 IE/0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte**
 - Epoetin alfa HEXAL 2000 IE/1 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte**
 - Epoetin alfa HEXAL 3000 IE/0,3 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte**
 - Epoetin alfa HEXAL 4000 IE/0,4 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte**
 - Epoetin alfa HEXAL 5000 IE/0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte**
 - Epoetin alfa HEXAL 6000 IE/0,6 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte**
 - Epoetin alfa HEXAL 7000 IE/0,7 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte**
 - Epoetin alfa HEXAL 8000 IE/0,8 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte**
 - Epoetin alfa HEXAL 9000 IE/0,9 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte**
 - Epoetin alfa HEXAL 10 000 IE/1 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte**
 - Epoetin alfa HEXAL 20 000 IE/0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte**
 - Epoetin alfa HEXAL 30 000 IE/0,75 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte**
 - Epoetin alfa HEXAL 40 000 IE/1 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte**
- Epoetin alfa

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Epoetin alfa HEXAL er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Epoetin alfa HEXAL
3. Hvordan du bruker Epoetin alfa HEXAL
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Epoetin alfa HEXAL
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Epoetin alfa HEXAL er og hva det brukes mot

Epoetin alfa HEXAL inneholder virkestoffet epoetin alfa, et protein som stimulerer benmargen til å produsere flere røde blodceller som inneholder hemoglobin (et stoff som transporterer oksygen). Epoetin alfa er en kopi av det humane proteinet erythropoietin og virker på samme måte.

Epoetin alfa HEXAL brukes til å behandle symptomatisk anemi (blodmangel) forårsaket av nyresykdom:

- hos barn som får hemodialysebehandling

- hos voksne som får hemodialysebehandling eller peritoneal dialysebehandling
- hos voksne med alvorlig anemi som ikke har startet med dialysebehandling

Hvis du har nyresykdom, kan du ha for få røde blodceller hvis nyrene dine ikke produserer nok erythropoietin (nødvendig for produksjon av røde blodceller). Epoetin alfa HEXAL foreskrives for å stimulere benmargen din til å produsere flere røde blodceller.

Epoetin alfa HEXAL brukes til behandling av anemi hos voksne som får cellegift mot solide tumorer, malignt lymfom eller myelomatose (benmargskreft) som kan ha behov for blodtransfusjon. Epoetin alfa HEXAL kan redusere behovet for blodtransfusjon hos disse pasientene.

Epoetin alfa HEXAL brukes hos voksne med moderat anemi som donerer noe av blodet sitt før kirurgi slik at de kan få det tilbake etter inngrepet. Siden Epoetin alfa HEXAL stimulerer produksjonen av røde blodceller, kan leger ta mer blod fra disse personene.

Epoetin alfa HEXAL brukes hos voksne med moderat anemi som skal gjennomgå større ortopedisk kirurgi (for eksempel hoft- eller kneutskiftingsoperasjoner), for å redusere et eventuelt behov for blodoverføring.

Epoetin alfa HEXAL brukes til å behandle anemi hos voksne med en beinmargssykdom som forårsaker et alvorlig avbrudd i dannelsen av blodceller (myelodysplastisk syndrom). Epoetin alfa HEXAL kan redusere behovet for blodoverføring.

2. Hva du må vite før du bruker Epoetin alfa HEXAL

Bruk ikke Epoetin alfa HEXAL:

- **dersom du er allergisk** overfor epoetin alfa eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- **dersom du er diagnostisert med erythroaplasi** (benmargen kan ikke produsere nok røde blodceller) etter tidligere behandling med legemidler som stimulerer produksjon av røde blodceller (herunder Epoetin alfa HEXAL). Se avsnitt 4.
- **dersom du har høyt blodtrykk** som ikke er tilstrekkelig kontrollert med legemidler.
- for å stimulere produksjonen av røde blodceller (slik at legene kan ta mer blod fra deg) **hvis du ikke kan få transfusjoner med ditt eget blod** under eller etter kirurgi.
- **dersom du står foran et større frivillig ortopedisk kirurgisk inngrep** (for eksempel hoft- eller knekirurgi) og du:
 - har alvorlig hjertesykdom
 - har alvorlige sykdommer i venene og arteriene
 - nylig har hatt hjerteinfarkt eller slag
 - ikke kan ta blodfortynnende legemidler

Epoetin alfa HEXAL er kanskje ikke egnet for deg. Rådfør deg med lege. Når du tar Epoetin alfa HEXAL trenger enkelte personer legemidler for å redusere risikoen for blodpropp. **Hvis du ikke kan ta legemidler som forhindrer koagulasjon av blodet, må du ikke ta Epoetin alfa HEXAL.**

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Epoetin alfa HEXAL.

Epoetin alfa HEXAL og andre produkter som stimulerer produksjonen av røde blodceller, kan øke risikoen for å utvikle blodpropper hos alle pasienter. Risikoen kan være større hvis du har andre risikofaktorer for å utvikle blodpropper (for eksempel hvis du har hatt blodpropp tidligere eller er overvektig, har diabetes eller har vært sengeliggende i lang tid grunnet kirurgiske inngrep

eller sykdom). Du må informere legen om disse tingene. Legen din vil hjelpe deg med å avgjøre om Epoetin alfa HEXAL er egnet for deg.

Det er viktig å informere legen hvis noe av det følgende gjelder deg. Det kan fremdeles hende at du kan bruke Epoetin alfa HEXAL, men du må rådføre deg med lege først.

Hvis du vet at du har, eller har hatt:

- **høyt blodtrykk**
- **epileptiske anfall eller kramper**
- **leversykdom**
- **anemi av andre årsaker**
- **porfyri (en sjelden blodsykdom).**

Hvis du er en kreftpasient, må du være klar over at produkter som stimulerer produksjonen av røde blodceller (som Epoetin alfa HEXAL) kan virke som en vekstfaktor og derfor har en teoretisk mulighet for å påvirke kreftutviklingen.

Avhengig av din individuelle situasjon kan en blodtransfusjon være å foretrekke. Diskuter dette med lege.

Hvis du er en pasient med hepatitt C og du får interferon og ribavirin, må du diskutere dette med lege, siden epoetin alfa kombinert med interferon og ribavirin i sjeldne tilfeller har ført til manglende effekt og utvikling av en sykdom som kalles erytroplasi (PRCA), en alvorlig form for anemi. Epoetin alfa HEXAL er ikke godkjent for behandling av anemi i forbindelse med hepatitt C.

Hvis du er en pasient med kronisk nyresvikt, og særlig hvis du ikke responderer riktig på Epoetin alfa HEXAL, vil legen kontrollere Epoetin alfa HEXAL-dosen din, fordi gjentatt økning av din Epoetin alfa HEXAL-dose hvis du ikke responderer på behandlingen, kan øke risikoen for at du får problemer med hjertet eller blodkarene, og det kan øke risikoen for myokardinfarkt, slag og død.

Hvis du er en kreftpasient må du være klar over at bruk av Epoetin alfa HEXAL kan være forbundet med kortere overlevelse og høyere dødelighet hos pasienter som har kreft i hode og hals, og hos pasienter som har brystkreft med spredning, og som får cellegift.

Vis forsiktighet med andre produkter som stimulerer produksjonen av røde blodceller:

Epoetin alfa HEXAL er én av en gruppe produkter som stimulerer produksjonen av røde blodceller på samme måte som det humane proteinet erythropoietin gjør. Helsepersonellet vil alltid notere nøyaktig hvilket produkt du bruker. Hvis du får tildelt et annet legemiddel enn Epoetin alfa HEXAL fra denne gruppen i løpet av behandlingen, må du rådføre deg med lege eller apotek før du bruker det.

Utvis forsiktighet med Epoetin alfa HEXAL:

Alvorlige hudreaksjoner, inkludert Stevens-Johnson syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN), har blitt rapportert i forbindelse med epoetinbehandling.

Tidlige tegn på SJS/TEN er rødlige prikker eller sirkelformede flekker på overkroppen, ofte med blemmer. Sår i munn, hals, nese, kjønnsorganer og øyne (røde og hovne øyne) kan også oppstå. Slike alvorlige hudutslett innledes gjerne med feber og/eller influensalignende symptomer. Utslettene kan utvikle seg til avskalling av huden over store områder og gi livstruende komplikasjoner.

Hvis du får utslett eller noen andre av disse hudsymptomene, må du slutte å ta Epoetin alfa HEXAL og kontakte legen din eller oppsøke medisinsk hjelp umiddelbart.

Andre legemidler og Epoetin alfa HEXAL

Rådfør deg med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Dersom du bruker et legemiddel kalt ciklosporin (brukes f.eks. etter nyretransplantasjoner), vil kanskje legen din ta blodprøver for å måle nivået av ciklosporin mens du tar Epoetin alfa HEXAL.

Jerntilskudd og andre blodstimulerende midler kan øke effekten av Epoetin alfa HEXAL. Legen vil bestemme om det er riktig for deg å ta disse.

Hvis du besøker et sykehus, en klinikk eller fastlegen, må du fortelle at du får behandling med Epoetin alfa HEXAL. Det kan påvirke behandlinger eller testresultater.

Graviditet og amming

Det er viktig å informere legen hvis noe av det følgende gjelder deg. Det kan fremdeles hende at du kan bruke Epoetin alfa HEXAL, men du må diskutere det med legen først:

- **hvis du er gravid** eller tror at du kan være gravid.
- **hvis du ammer.**

Epoetin alfa HEXAL inneholder natrium

Epoetin alfa HEXAL inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, dvs. så godt som “natriumfritt”.

3. Hvordan du bruker Epoetin alfa HEXAL

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege hvis du er usikker.

Legen har utført blodprøver og bestemt at du trenger Epoetin alfa HEXAL.

Epoetin alfa HEXAL kan gis som en injeksjon:

- **enten** i en vene eller en slange som går inn i en vene (intravenøst)
- **eller** under huden (subkutant).

Legen bestemmer hvor Epoetin alfa HEXAL skal injiseres. Normalt settes injeksjonene av lege, sykepleier eller annet helsepersonell. Noen personer, avhengig av hvorfor de trenger Epoetin alfa HEXAL-behandling, kan lære senere hvordan de injiserer seg selv under huden: se *bruksanvisningen om hvordan du injiserer Epoetin alfa HEXAL selv* bakerst i pakningsvedlegget.

Epoetin alfa HEXAL skal ikke brukes:

- etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten eller på esken
- dersom du vet eller tror at væsken i vanvare er blitt frosset, eller
- dersom det har vært en feil med kjøleskapet.

Epoetin alfa HEXAL-dosen du får er basert på din kroppsvekt i kilogram. Årsaken til anemien er også en faktor når legen bestemmer riktig dose.

Legen vil overvåke blodtrykket ditt mens du bruker Epoetin alfa HEXAL.

Personer med nyresykdom

- Legen vil vedlikeholde hemoglobinnivået ditt mellom 10 og 12 g/dl, siden et høyt hemoglobinnivå kan øke risikoen for blodpropper og dødsfall. Hos barn skal hemoglobinnivået vedlikeholdes mellom 9,5 og 11 g/dl.
- **Normal startdose** med Epoetin alfa HEXAL for voksne og barn er 50 internasjonale enheter (IE) per kilogram (/kg) kroppsvekt gitt tre ganger i uken. For pasienter som får peritoneal dialysebehandling, kan Epoetin alfa HEXAL gis to ganger i uken.

- For voksne og barn gis Epoetin alfa HEXAL enten som en injeksjon i en vene (intravenøst) eller via en slange som går inn i en vene. Når slik tilgang (via vene eller slange) ikke er lett tilgjengelig, kan legen din bestemme at Epoetin alfa HEXAL skal injiseres under huden (subkutant). Dette inkluderer pasienter som får dialysebehandling og pasienter som ikke har startet med dialysebehandling.
- Legen vil utføre regelmessige blodprøver for å se hvordan din anemi reagerer, og kan justere dosen, normalt ikke oftere enn hver fjerde uke. En økning i hemoglobinet på mer enn 2 g/dl over en fire ukers periode bør unngås.
- Når anemien er korrigert, fortsetter legen å kontrollere blodet ditt med jevne mellomrom. Epoetin alfa HEXAL-dosen og hvor ofte du får det kan justeres ytterligere for å opprettholde behandlingsresponsen. Legen din vil bruke laveste effektive dose for å kontrollere symptomene av din anemi.
- Hvis du ikke responderer riktig på Epoetin alfa HEXAL, vil legen kontrollere dosen din og informere deg hvis du må endre Epoetin alfa HEXAL-doser.
- Hvis du er på et mer utvidet doseintervall med Epoetin alfa HEXAL (mer enn én gang per uke), kan det hende du ikke kan opprettholde rett hemoglobinnivå og det kan hende du trenger økt dose med Epoetin alfa HEXAL eller økt frekvens av hvor ofte du får det.
- Du kan få jerntilskudd før og etter Epoetin alfa HEXAL-behandlingen for å gjøre den mer effektiv.
- Hvis du får dialysebehandling når du starter behandling med Epoetin alfa HEXAL, kan det hende at dialyseregimet må justeres. Legen bestemmer dette.

Voksne på cellegift

- Legen din kan starte behandling med Epoetin alfa HEXAL hvis hemoglobinnivået ditt er 10 g/dl eller mindre.
- Legen vil vedlikeholde hemoglobinnivået ditt mellom 10 og 12 g/dl, siden et høyt hemoglobinnivå kan øke risikoen for blodpropper og dødsfall.
- Startdosen er **enten** 150 IE per kilogram kroppsvekt tre ganger i uken **eller** 450 IE per kilogram kroppsvekt én gang i uken.
- Epoetin alfa HEXAL gis som en injeksjon under huden.
- Legen vil utføre regelmessige blodprøver, og kan justere dosen avhengig av hvordan din anemi reagerer på Epoetin alfa HEXAL-behandlingen.
- Du kan få jerntilskudd før og etter Epoetin alfa HEXAL-behandlingen for å gjøre den mer effektiv.
- Du vil normalt fortsette behandlingen med Epoetin alfa HEXAL i én måned etter avsluttet cellegift.

Voksne som donerer sitt eget blod (blodgivere)

- **Vanlig dose** er 600 IE per kilogram kroppsvekt, to ganger i uken.
- Epoetin alfa HEXAL gis som en injeksjon i en vene umiddelbart etter at du har donert blod i tre uker før inngrepet ditt.
- Du kan få jerntilskudd før og etter Epoetin alfa HEXAL-behandlingen for å gjøre den mer effektiv.

Voksne som skal gjennomgå større ortopedisk kirurgi

- **Anbefalt dose** er 600 IE per kilogram kroppsvekt, én gang i uken.
- Epoetin alfa HEXAL gis som en injeksjon under huden hver uke i tre uker før inngrepet og på dagen for inngrepet.
- Hvis det er medisinsk nødvendig å redusere tiden før inngrepet, vil du få en daglig dose på 300 IE/kg i opptil ti dager før inngrepet, på dagen for inngrepet og i fire dager rett etter.
- Hvis blodprøver viser at hemoglobinet ditt er for høyt før inngrepet, stanses behandlingen.
- Du kan få jerntilskudd før og etter Epoetin alfa HEXAL-behandlingen for å gjøre den mer effektiv.

Voksne med myelodysplastisk syndrom

- Legen din kan starte behandling med Epoetin alfa HEXAL hvis hemoglobinnivået ditt er 10 g/dl eller mindre. Målet med behandlingen er å holde hemoglobinnivået ditt mellom 10 og 12 g/dl, siden et høyt hemoglobinnivå kan øke risikoen for blodpropper og dødsfall.
- Epoetin alfa HEXAL gis som en injeksjon under huden.
- Startdosen er 450 IE per kilogram kroppsvekt én gang i uken.
- Legen vil utføre regelmessige blodprøver, og kan justere dosen avhengig av hvordan din anemi reagerer på Epoetin alfa HEXAL-behandlingen.

Instruksjoner for hvordan du injiserer Epoetin alfa HEXAL selv

Når behandlingen starter injiseres vanligvis Epoetin alfa HEXAL av en lege eller en sykepleier. Senere kan det hende legen din foreslår at du eller en omsorgsperson lærer hvordan man skal injisere Epoetin alfa HEXAL under huden (*subkutant*).

- **Prøv ikke å sette injeksjonen selv, med mindre du har fått opplæring i dette fra lege eller sykepleier.**
- **Bruk alltid Epoetin alfa HEXAL nøyaktig som anvist av lege eller sykepleier.**
- **Pass på å kun injisere mengden væske som er anvist av lege eller sykepleier.**
- **Bruk kun Epoetin alfa HEXAL hvis det har vært korrekt oppbevart – se avsnitt 5, *Hvordan du oppbevarer Epoetin alfa HEXAL*.**
- **Før bruk skal sprøyten med Epoetin alfa HEXAL tempereres til romtemperatur. Dette tar normalt mellom 15 og 30 minutter. Bruk sprøyten innen tre dager etter at den er tatt ut av kjøleskapet.**

Ta kun én dose med Epoetin alfa HEXAL fra hver sprøyte.

Dersom Epoetin alfa HEXAL injiseres under huden (subkutant), er mengden som injiseres, normalt ikke mer enn én milliliter (1 ml) i en enkelt injeksjon.

Epoetin alfa HEXAL gis alene og blandes ikke med andre injeksjonsvæsker.

Sprøyter med Epoetin alfa HEXAL må ikke rystes. Langvarig, kraftig rysting kan skade legemidlet. Hvis legemidlet er rystet kraftig, må det ikke brukes.

Du finner en bruksanvisning om hvordan du selv injiserer Epoetin alfa HEXAL helt bakerst i dette pakningsvedlegget.

Dersom du tar for mye av Epoetin alfa HEXAL

Kontakt lege eller sykepleier dersom du tror at du har fått injisert for mye av Epoetin alfa HEXAL. Bivirkninger fra overdosering med Epoetin alfa HEXAL er usannsynlig.

Dersom du har glemt å ta Epoetin alfa HEXAL

Ta neste injeksjon så snart du husker det. Hvis du skal ta neste injeksjon samme dag, hopper du over den glemte dosen og fortsetter med behandlingen som normalt. Ta ikke dobbelt opp med injeksjoner som erstatning for en glemt dose.

Spør lege, sykepleier eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Kontakt lege eller sykepleier umiddelbart dersom du merker noen av bivirkningene i denne listen.

Svært vanlige bivirkninger

Disse kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer.

- **Diaré**
- **Kvalme**
- **Oppkast**
- **Feber**
- **Tette luftveier**, som tett nese og sår hals, er rapportert hos pasienter med nyresykdom som ikke har startet med dialysebehandling.

Vanlige bivirkninger

Disse kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer.

- **Økt blodtrykk. Hodepine**, særlig plutselig, stikkende migrenelignende hodepine, **følelse av forvirring eller epileptisk anfall** kan være varselsymptomer på hurtig økning av blodtrykket. Dette krever øyeblikkelig behandling. Økt blodtrykk kan nødvendiggjøre behandling med legemidler (eller justering av legemidler du allerede tar for høyt blodtrykk).
- **Blodpropper** (herunder dyp venetrombose og embolisme) som kan kreve øyeblikkelig hjelp. Du kan oppleve **brystmerter, andpustenhet og smertefulle hevelser og rødhet, vanligvis i bena** som symptomer.
- **Hoste.**
- **Hudutslett, som kan være et resultat av en allergisk reaksjon.**
- **Skjelett- eller muskelsmerter**
- **Influensalignende symptomer**, for eksempel hodepine, smerter og leddsmerter, svakhetsfølelse, frysninger, tretthet og svimmelhet. Dette kan være vanligere i begynnelsen av behandlingen. Hvis du har disse bivirkningene under den injeksjonen inn i venen, kan en langsommere injisering bidra til å unngå dem i fremtiden.
- **Rødhet, brennende følelse og smerter rundt injeksjonsstedet.**
- **Hevelser i anklene, føttene eller fingrene.**
- **Smerte i arm eller ben.**

Mindre vanlige bivirkninger

Disse kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer.

- **Høye nivåer av kalium i blodet** som kan forårsake unormal hjerterytme (dette er en svært vanlig bivirkning hos pasienter som får dialysebehandling).
- **Anfall.**
- **Tett nese eller luftveier.**
- **Allergisk reaksjon.**
- **Elveblest.**

Sjeldne bivirkninger

Disse kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer.

- **Symptomer på erytroaplasi (Pure Red Cell Aplasia – PRCA)**

Erytroaplasi betyr at benmargen ikke lager nok røde blodceller. Erytroaplasi forårsaker **plutselig og alvorlig anemi**. Symptomene er:

- **uvanlig tretthet**
- **svimmelhetsfølelse**
- **andpustenhet**

Erytroaplasi (Pure Red Cell Aplasia – PRCA) er svært sjeldent rapportert, hovedsakelig hos pasienter med nyresykdom, etter måneder til år med behandling med epoetin alfa og andre produkter som stimulerer produksjonen av røde blodceller.

- Det kan forekomme en økning i nivået av små blodceller (kalt blodplater), som normalt er involvert i dannelsen av blodpropper, spesielt i begynnelsen av behandlingen. Legen din vil undersøke dette.
- Alvorlig allergisk reaksjon som kan omfatte:
 - opphovning i ansikt, lepper, munn, tunge eller hals,
 - vanskeligheter med å svelge eller puste,
 - utslett som klør (elveblest).
- Problem med blodet som kan forårsake smerte, mørk urin eller økt følsomhet i huden for sollys (porfyri).

Dersom du gjennomgår hemodialyse:

- **Blodpropper** (tromboser) kan dannes i dialyseslutten din. Dette er mer sannsynlig dersom du har lavt blodtrykk eller hvis fistelen din forårsaker komplikasjoner.
- **Blodpropper** kan også dannes i hemodialysesystemet ditt. Legen din kan bestemme seg for å øke heparindosen din under dialyse.

Alvorlige hudreaksjoner inkludert Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse har blitt rapportert i forbindelse med epoetinbehandling. Tidlige tegn er rødlige prikker eller sirkelformede flekker på overkroppen, ofte med blemmer og avskalling av hud, sår i munn, hals, nese, kjønnsorganer og øyne og kan innledes med feber og influensalignende symptomer. Slutt å ta Epoetin alfa HEXAL hvis du får disse symptomene, og kontakt legen din eller oppsøk medisinsk hjelp umiddelbart. Se også avsnitt 2.

Informér lege eller sykepleier umiddelbart dersom du er klar over noen av disse virkningene, eller hvis du merker andre virkninger mens du får behandling med Epoetin alfa HEXAL.

Kontakt lege, sykepleier eller apotek dersom noen av bivirkningene blir plagsomme eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Epoetin alfa HEXAL

Oppbevares utilgjengelig for barn.

- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten eller esken etter ”EXP”.
- Oppbevares og transporteres nedkjølt (2°C – 8°C).
- Du kan ta Epoetin alfa HEXAL ut av kjøleskapet og oppbevare det ved romtemperatur (ved opptil 25°C) i maksimalt 3 dager. Så snart en sprøyte er tatt ut av kjøleskapet og har fått romtemperatur (opptil 25°C), må den enten brukes innen 3 dager eller destrueres.
- Skal ikke fryses eller ristes.
- Oppbevar i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager

- at væsken har blitt frosset ved et uhell.
- at det har vært en feil med kjøleskapet.
- væsken er farget, eller du kan se flytende partikler i den.
- forseglingen er brutt.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Epoetin alfa HEXAL

- **Virkestoffet er** epoetin alfa (se tabellen nedenfor for mengder).
- **Andre innholdsstoffer er** natriumdihydrogenfosfatdihydrat, dinatriumfosfatdihydrat, natriumklorid, glysin, polysorbat 80, saltsyre (for pH-justering), natriumhydroksid (for pH-justering) og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Epoetin alfa HEXAL ser ut og innholdet i pakningen

Epoetin alfa HEXAL leveres som en klar, fargeløs injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte. Sprøytene er forseglet i en blisterpakning.

Presentasjon	Tilsvarende presentasjon i mengde/volum for hver styrke	Mengde epoetin alfa
Ferdigfylte sprøyter*	<u>2000 IE/ml:</u>	
	1000 IE/0,5 ml	8,4 mikrogram
	2000 IE/1 ml	16,8 mikrogram
	<u>10 000 IE/ml:</u>	
	3000 IE/0,3 ml	25,2 mikrogram
	4000 IE/0,4 ml	33,6 mikrogram
	5000 IE/0,5 ml	42,0 mikrogram
	6000 IE/0,6 ml	50,4 mikrogram
	7000 IE/0,7 ml	58,8 mikrogram
	8000 IE/0,8 ml	67,2 mikrogram
	9000 IE/0,9 ml	75,6 mikrogram
	10 000 IE/1 ml	84,0 mikrogram
	<u>40 000 IE/ml:</u>	
	20 000 IE/0,5 ml	168,0 mikrogram
	30 000 IE/0,75 ml	252,0 mikrogram
40 000 IE/1 ml	336,0 mikrogram	

*Pakningsstørrelse med 1, 4 eller 6 ferdigfylte sprøyter med eller uten nålebeskyttelse. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Hexal AG
 Industriestr. 25
 D-83607 Holzkirchen
 Tyskland

Tilvirker

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6336 Langkampfen
Østerrike

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret <http://www.ema.europa.eu>.

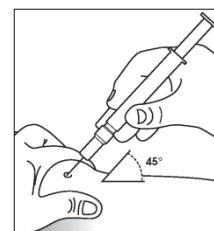
Bruksanvisning for hvordan du setter sprøyte på deg selv (gjelder bare for pasienter med symptomatisk anemi (blodmangel) forårsaket av nyresykdom, for voksne pasienter som får cellegift, voksne pasienter som er satt opp for ortopediske inngrep eller voksne pasienter med myelodysplastiske syndromer)

Dette avsnittet inneholder opplysninger om hvordan du gir deg selv en injeksjon med Epoetin alfa HEXAL. **Det er viktig at du ikke prøver å gi deg selv en injeksjon med mindre du har fått spesiell opplæring i dette av lege eller sykepleier.** Epoetin alfa HEXAL leveres med eller uten nålebeskyttelse, og du vil bli vist hvordan du skal bruke denne av lege eller sykepleier. Dersom du ikke er sikker på hvordan du skal sette sprøyten, eller dersom du har spørsmål, må du be legen eller sykepleieren om hjelp.

1. Vask hendene dine.
2. Ta en sprøyte ut av pakningen og fjern beskyttelseslokket fra kanylen. Sprøytene er preget med graderingsringer for å muliggjøre delbruk om nødvendig. Hver graderingsring tilsvarer et volum på 0,1 ml. Fjern uønsket oppløsning før injeksjonen dersom det er nødvendig å kun bruke deler av innholdet i en sprøyte.
3. Rengjør huden på injeksjonsstedet med et sprittørk.
4. Lag en folde i huden ved å klemme huden mellom tommel og pekefinger.
5. Før kanylen inn i hudfolden med en rask, bestemt bevegelse. Injisér Epoetin alfa HEXAL-oppløsningen slik som legen din har vist deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Ferdigfylt sprøyte uten nålebeskyttelse

6. Hold hele tiden huden fastklypt og press stemplet sakte og jevnt inn.
7. Trekk ut nålen og slipp løs huden etter at du har injisert væsken. Trykk mot injeksjonsstedet med en tørr, steril kompress.
8. Destruer ubrukt legemiddel eller avfall. Bruk sprøytene til kun én injeksjon.



Ferdigfylt sprøyte med nålebeskyttelse

6. Hold alltid huden fastklypt og press stemplet sakte og jevnt ned til hele dosen er gitt, og det ikke er mulig å presse stemplet lenger ned. Løsne ikke trykket på stemplet!
7. Etter at du har injisert væsken, trekker du ut nålen mens du fortsatt holder trykket på stemplet. Slipp så huden din. Trykk mot injeksjonsstedet med en tørr, steril kompress.
8. Slipp løs stemplet. Nålebeskyttelsen beveges raskt og dekker til nålen.
9. Destruer ubrukt legemiddel eller avfall. Bruk sprøytene til kun én injeksjon.

