

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Epoetin alfa HEXAL 1000 UI/0,5 ml soluție injectabilă în seringă preumplută
Epoetin alfa HEXAL 2000 UI/1 ml soluție injectabilă în seringă preumplută
Epoetin alfa HEXAL 3000 UI/0,3 ml soluție injectabilă în seringă preumplută
Epoetin alfa HEXAL 4000 UI/0,4 ml soluție injectabilă în seringă preumplută
Epoetin alfa HEXAL 5000 UI/0,5 ml soluție injectabilă în seringă preumplută
Epoetin alfa HEXAL 6000 UI/0,6 ml soluție injectabilă în seringă preumplută
Epoetin alfa HEXAL 7000 UI/0,7 ml soluție injectabilă în seringă preumplută
Epoetin alfa HEXAL 8000 UI/0,8 ml soluție injectabilă în seringă preumplută
Epoetin alfa HEXAL 9000 UI/0,9 ml soluție injectabilă în seringă preumplută
Epoetin alfa HEXAL 10000 UI/1 ml soluție injectabilă în seringă preumplută
Epoetin alfa HEXAL 20000 UI/0,5 ml soluție injectabilă în seringă preumplută
Epoetin alfa HEXAL 30000 UI/0,75 ml soluție injectabilă în seringă preumplută
Epoetin alfa HEXAL 40000 UI/1 ml soluție injectabilă în seringă preumplută

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Epoetin alfa HEXAL 1000 UI/0,5 ml soluție injectabilă în seringă preumplută

Fiecare ml soluție conține epoetină alfa* 2000 UI echivalent a 16,8 micrograme pe ml
O seringă preumplută a 0,5 ml conține epoetină alfa 1000 unități internaționale (UI) echivalent a 8,4 micrograme. *

Epoetin alfa HEXAL 2000 UI/1 ml soluție injectabilă în seringă preumplută

Fiecare ml soluție conține epoetină alfa* 2000 UI echivalent a 16,8 micrograme pe ml
O seringă preumplută a 1 ml conține epoetină alfa 2000 unități internaționale (UI) echivalent a 16,8 micrograme. *

Epoetin alfa HEXAL 3000 UI/0,3 ml soluție injectabilă în seringă preumplută

Fiecare ml soluție conține epoetină alfa* 10000 UI echivalent a 84,0 micrograme pe ml
O seringă preumplută a 0,3 ml conține epoetină alfa 3000 unități internaționale (UI) echivalent a 25,2 micrograme. *

Epoetin alfa HEXAL 4000 UI/0,4 ml soluție injectabilă în seringă preumplută

Fiecare ml soluție conține epoetină alfa* 10000 UI echivalent a 84,0 micrograme pe ml
O seringă preumplută a 0,4 ml conține epoetină alfa 4000 unități internaționale (UI) echivalent a 33,6 micrograme. *

Epoetin alfa HEXAL 5000 UI/0,5 ml soluție injectabilă în seringă preumplută

Fiecare ml soluție conține epoetină alfa* 10000 UI echivalent a 84,0 micrograme pe ml
O seringă preumplută a 0,5 ml conține epoetină alfa 5000 unități internaționale (UI) echivalent a 42,0 micrograme. *

Epoetin alfa HEXAL 6000 UI/0,6 ml soluție injectabilă în seringă preumplută

Fiecare ml soluție conține epoetină alfa* 10000 UI echivalent a 84,0 micrograme pe ml
O seringă preumplută a 0,6 ml conține epoetină alfa 6000 unități internaționale (UI) echivalent a 50,4 micrograme. *

Epoetin alfa HEXAL 7000 UI/0,7 ml soluție injectabilă în seringă preumplută

Fiecare ml soluție conține epoetină alfa* 10000 UI echivalent a 84,0 micrograme pe ml
O seringă preumplută a 0,7 ml conține epoetină alfa 7000 unități internaționale (UI) echivalent a 58,8 micrograme. *

Epoetin alfa HEXAL 8000 UI/0,8 ml soluție injectabilă în seringă preumplută

Fiecare ml soluție conține epoetină alfa* 10000 UI echivalent a 84,0 micrograme pe ml

O seringă preumplută a 0,8 ml conține epoetină alfa 8000 unități internaționale (UI) echivalent a 67,2 micrograme. *

Epoetin alfa HEXAL 9000 UI/0,9 ml soluție injectabilă în seringă preumplută

Fiecare ml soluție conține epoetină alfa* 10000 UI echivalent a 84,0 micrograme pe ml

O seringă preumplută a 0,9 ml conține epoetină alfa 9000 unități internaționale (UI) echivalent a 75,6 micrograme. *

Epoetin alfa HEXAL 10000 UI/1 ml soluție injectabilă în seringă preumplută

Fiecare ml soluție conține epoetină alfa* 10000 UI echivalent a 84,0 micrograme pe ml

O seringă preumplută a 1 ml conține epoetină alfa 10000 unități internaționale (UI) echivalent a 84,0 micrograme. *

Epoetin alfa HEXAL 20000 UI/0,5 ml soluție injectabilă în seringă preumplută

Fiecare ml soluție conține epoetină alfa* 40000 UI echivalent a 336,0 micrograme pe ml

O seringă preumplută a 0,5 ml conține epoetină alfa 20000 unități internaționale (UI) echivalent a 168,0 micrograme. *

Epoetin alfa HEXAL 30000 UI/0,75 ml soluție injectabilă în seringă preumplută

Fiecare ml soluție conține epoetină alfa* 40000 UI echivalent a 336,0 micrograme pe ml

O seringă preumplută a 0,75 ml conține epoetină alfa 30000 unități internaționale (UI) echivalent a 252,0 micrograme. *

Epoetin alfa HEXAL 40000 UI/1 ml soluție injectabilă în seringă preumplută

Fiecare ml soluție conține epoetină alfa* 40000 UI echivalent a 336,0 micrograme pe ml

O seringă preumplută a 1 ml conține epoetină alfa 40000 unități internaționale (UI) echivalent a 336,0 micrograme. *

* Produs pe celule ovariene de hamster chinezesc (CHO) prin tehnologie ADN recombinant.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

Acest medicament conține sodiu, <1 mmol (23 mg) pe doză, cu alte cuvinte, practic „nu conține sodiu”.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă în seringă preumplută (injecție)

Soluție limpede, incoloră

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Epoetin alfa HEXAL este indicat pentru tratamentul anemiei simptomatice asociate cu insuficiența renală cronică (IRC):

- la adulți, copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 1 și 18 ani, care efectuează hemodializă și la pacienții adulți care efectuează dializă peritoneală (vezi pct. 4.4).
- la adulți cu insuficiență renală care nu efectuează încă dializă, pentru tratamentul anemiei severe de origine renală însoțită de simptome clinice la pacienți (vezi pct. 4.4).

Epoetin alfa HEXAL este indicat la adulți cărora li se administrează chimioterapie pentru tumori solide, limfom malign sau mielom multiplu și care prezintă riscuri legate de transfuzii, fapt evidențiat de starea generală a pacientului (de exemplu, statusul cardiovascular, anemie preexistentă la începerea chimioterapiei) pentru tratamentul anemiei și reducerea necesarului de transfuzii.

Epoetin alfa HEXAL este indicat la adulți incluși într-un program de pre-donare pentru stimularea producerii de sânge autolog. Tratamentul trebuie administrat numai pacienților cu anemie moderată (intervalul concentrației de hemoglobină [Hb] cuprins între 10 și 13 g/dl [6,2 și 8,1 mmol/l], fără deficit de fier), dacă procedurile de conservare a sângelui nu sunt disponibile sau sunt insuficiente, când este programată o intervenție chirurgicală electivă, majoră, care necesită o cantitate mare de sânge (4 sau mai multe unități de sânge pentru femei sau 5 sau mai multe unități pentru bărbați).

Epoetin alfa HEXAL este indicat la adulți fără deficit de fier, înaintea intervențiilor chirurgicale ortopedice electivă, majore, care au un risc potențial crescut de a prezenta complicații ale transfuziei, pentru reducerea expunerii la transfuzii de sânge alogen. Utilizarea trebuie limitată la pacienții cu anemie moderată (de exemplu, intervalul concentrației de hemoglobină cuprins între 10 și 13 g/dl sau 6,2 și 8,1 mmol/l) pentru care nu este disponibil un program de pre-donare și la care se așteaptă pierderi moderate de sânge (900 până la 1800 ml).

Epoetin alfa HEXAL este indicat pentru tratarea anemiei simptomatice (concentrație a hemoglobinei ≤ 10 g/dl) la adulți cu sindroame mielodisplazice (SMD) primare cu nivel de risc 1 scăzut sau intermediar, care au un nivel seric de eritropoetină scăzut (< 200 mU/ml).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Epoetin alfa HEXAL trebuie inițiat sub supravegherea medicilor cu experiență în tratamentul pacienților cu indicațiile menționate anterior.

Doze

Toate celelalte cauze de anemie (deficit de fier, folat sau vitamina B12, intoxicație cu aluminiu, infecție sau inflamație, hemoragie, hemoliză și fibroză a măduvei osoase de orice cauză) trebuie evaluate și tratate înainte de inițierea tratamentului cu epoetină alfa și atunci când se decide creșterea dozei. Pentru asigurarea unui răspuns optim la epoetină alfa, trebuie asigurate depozite de fier adecvate, și, dacă este necesar trebuie administrate suplimente de fier (vezi pct. 4.4).

Tratamentul anemiei simptomatice la pacienți adulți cu insuficiență renală cronică

Simptomele și sechelele anemiei pot varia în funcție de vârstă, sex și comorbidități asociate; este necesară o evaluare de către medic, a evoluției clinice și stării de sănătate a fiecărui pacient.

Intervalul recomandat al concentrațiilor dorite ale hemoglobinei este cuprins între 10 g/dl și 12 g/dl (6,2 mmol/l și 7,5 mmol/l). Epoetin alfa HEXAL trebuie administrat pentru a crește concentrația hemoglobinei la cel mult 12 g/dl (7,5 mmol/l). Trebuie evitată creșterea concentrației de hemoglobină cu mai mult de 2 g/dl (1,25 mmol/l) pe o perioadă de patru săptămâni. Dacă se întâmplă acest lucru, doza trebuie ajustată conform recomandărilor.

Datorită variabilității intra-individuale, pot fi observate ocazional valori ale hemoglobinei superioare sau inferioare intervalului de concentrații dorite ale hemoglobinei pentru un anumit pacient. Variabilitatea hemoglobinei trebuie abordată prin gestionarea dozelor, luându-se în considerare un interval al concentrațiilor hemoglobinei cuprins între 10 g/dl (6,2 mmol/l) și 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Trebuie evitate concentrațiile hemoglobinei care depășesc constant 12 g/dl (7,5 mmol/l). Dacă hemoglobina crește cu mai mult de 2 g/dl (1,25 mmol/l) pe lună sau dacă valorile hemoglobinei depășesc constant 12 g/dl (7,5 mmol/l), doza de Epoetin alfa HEXAL trebuie redusă cu 25%. Dacă hemoglobina depășește 13 g/dl (8,1 mmol/l), tratamentul se întrerupe până când valorile scad sub 12 g/dl (7,5 mmol/l) și apoi tratamentul cu Epoetin alfa HEXAL se reintroduce în doză cu 25% mai mică decât doza anterioară.

Pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru a fi siguri că se utilizează doza minimă eficace aprobată de Epoetin alfa HEXAL pentru asigurarea controlului adecvat al anemiei și al simptomelor de anemie în timp ce se menține o concentrație de hemoglobină mai mică sau egală cu 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Trebuie luate măsuri de precauție la creșterea dozelor de Epoetin alfa HEXAL la pacienții cu insuficiență renală cronică. La pacienții cu răspuns slab al hemoglobinei la Epoetin alfa HEXAL, trebuie luate în considerare explicații alternative pentru răspunsul slab (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Tratamentul cu Epoetin alfa HEXAL este împărțit în două faze – faza de corecție și faza de întreținere.

Pacienți adulți care efectuează hemodializă

La pacienții care efectuează hemodializă și la care abordul intravenos este deja disponibil, este preferată administrarea medicamentului pe cale intravenoasă.

Faza de corecție

Doza inițială este de 50 UI/kg de 3 ori pe săptămână.

Dacă este necesar, se recomandă creșterea sau reducerea dozei cu 25 UI/kg (de 3 ori pe săptămână) până când se obține un interval al concentrațiilor dorite de hemoglobină cuprins între 10 g/dl și 12 g/dl (6,2 și 7,5 mmol/l) (această fază trebuie efectuată în etape de cel puțin patru săptămâni).

Faza de întreținere:

Doza săptămânală totală recomandată este cuprinsă între 75 și 300 UI/kg.

Trebuie ajustată doza în mod corespunzător pentru menținerea valorilor hemoglobinei în intervalul de concentrații dorite, între 10 g/dl și 12 g/dl (6,2 și 7,5 mmol/l).

Pacienții cu valori inițiale ale hemoglobinei foarte scăzute (< 6 g/dl sau < 3,75 mmol/l) pot necesita doze de întreținere mai mari decât pacienții a căror anemie inițială este mai puțin severă (> 8 g/dl sau > 5 mmol/l).

Pacienți adulți cu insuficiență renală care nu efectuează încă dializă

Dacă abordul intravenos nu este disponibil, Epoetin alfa HEXAL poate fi administrat pe cale subcutanată.

Faza de corecție

Doza inițială de 50 UI/kg de 3 ori pe săptămână, urmată, dacă este necesar, de o creștere a dozei cu 25 UI/kg (de 3 ori pe săptămână), până este atins obiectivul dorit (această fază trebuie efectuată în etape de cel puțin patru săptămâni).

Faza de întreținere:

În timpul fazei de întreținere, Epoetin alfa HEXAL poate fi administrat fie de 3 ori pe săptămână fie, în cazul administrării subcutanate, o dată pe săptămână sau o dată la 2 săptămâni.

Trebuie ajustate în mod corespunzător doza și intervalul de administrare pentru menținerea valorilor hemoglobinei la nivelul dorit: hemoglobina între 10 g/dl și 12 g/dl (6,2 și 7,5 mmol/l). Extinderea intervalelor dintre doze poate necesita o creștere a dozei.

Doza maximă nu trebuie să depășească 150 UI/kg de 3 ori pe săptămână, 240 UI/kg (până la o doză maximă de 20000 UI) o dată pe săptămână sau 480 UI/kg (până la o doză maximă de 40000 UI) o dată la 2 săptămâni.

Pacienți adulți care efectuează dializă peritoneală

Dacă abordul intravenos nu este disponibil, Epoetin alfa HEXAL poate fi administrat pe cale subcutanată.

Faza de corecție

Doza inițială este de 50 UI/kg de 2 ori pe săptămână.

Faza de întreținere

Doza de întreținere recomandată este cuprinsă între 25 UI/kg și 50 UI/kg, de 2 ori pe săptămână, în 2 injecții egale.

Trebuie ajustată doza în mod corespunzător pentru menținerea valorilor hemoglobinei la nivelul dorit, cuprins între 10 și 12 g/dl (6,2 și 7,5 mmol/l).

Tratamentul pacienților adulți cu anemie indusă de chimioterapie

Simptomele de anemie și sechelele acesteia pot varia în funcție de vârstă, sex și complicațiile generale ale bolii; se pune evaluarea, de către medic, a evoluției clinice și stării individuale a fiecărui pacient.

Epoetin alfa HEXAL trebuie administrat la pacienții cu anemie (de exemplu cu concentrația hemoglobinei ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)).

Doza inițială este de 150 UI/kg administrată subcutanat, de 3 ori pe săptămână.

Alternativ, Epoetin alfa HEXAL poate fi administrat într-o doză inițială de 450 UI/kg subcutanat, o dată pe săptămână.

Trebuie ajustată doza în mod corespunzător pentru menținerea valorilor hemoglobinei în intervalul de concentrații dorite, între 10 și 12 g/dl (6,2 și 7,5 mmol/l).

Datorită variabilității intra-individuale, se pot observa ocazional concentrații individuale ale hemoglobinei care depășesc sau sunt inferioare intervalului de concentrații dorite ale hemoglobinei pentru un anumit pacient. Variabilitatea valorilor hemoglobinei trebuie controlată prin ajustarea dozei, luând în considerare un interval de concentrații dorite ale hemoglobinei cuprins între 10 g/dl (6,2 mmol/l) și 12 g/dl (7,5 mmol/l). Trebuie evitate concentrațiile hemoglobinei care depășesc constant 12 g/dl (7,5 mmol/l); în continuare sunt descrise recomandările pentru ajustarea corespunzătoare a dozei când concentrațiile hemoglobinei depășesc 12 g/dl (7,5 mmol/l).

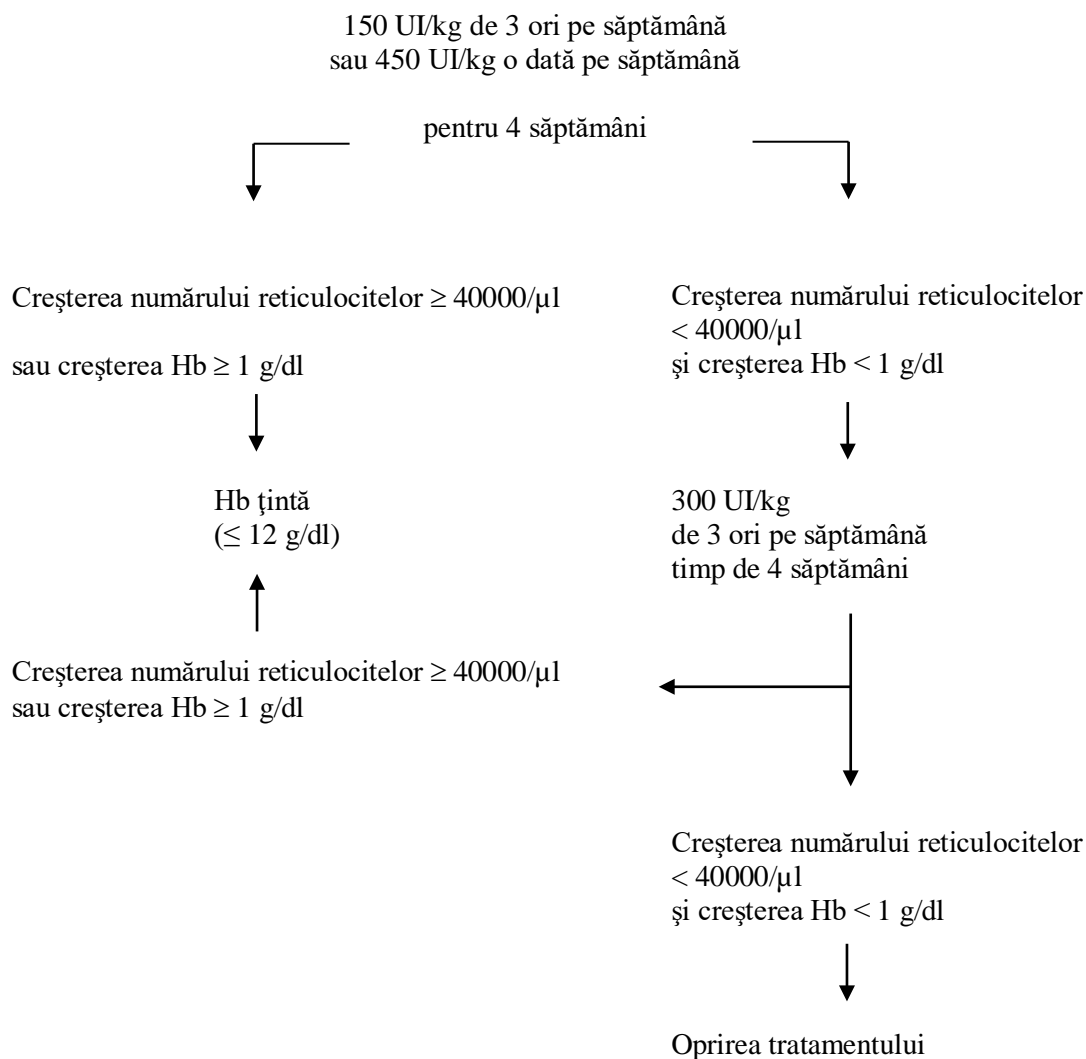
- În cazul în care concentrația hemoglobinei a crescut cu cel puțin 1 g/dl (0,62 mmol/l) sau numărul reticulocitelor a crescut ≥ 40000 celule/ μ l față de valorile inițiale după 4 săptămâni de tratament, doza trebuie să rămână la 150 UI/kg de 3 ori pe săptămână sau 450 UI/kg o dată pe săptămână.
- În cazul în care concentrația hemoglobinei crește cu mai puțin de 1 g/dl ($< 0,62$ mmol/l) și numărul reticulocitelor a crescut cu < 40000 celule/ μ l față de valorile inițiale, se crește doza la 300 UI/kg de 3 ori pe săptămână. Dacă după încă 4 săptămâni de tratament cu 300 UI/kg de 3 ori pe săptămână, hemoglobina a crescut ≥ 1 g/dl ($\geq 0,62$ mmol/l) sau numărul reticulocitelor a crescut ≥ 40000 celule/ μ l, doza trebuie să rămână 300 UI/kg de 3 ori pe săptămână.
- În cazul în care concentrația hemoglobinei a crescut < 1 g/dl ($< 0,62$ mmol/l) și numărul reticulocitelor a crescut < 40000 celule/ μ l față de valorile inițiale, răspunsul la tratament este puțin probabil și tratamentul trebuie întrerupt.

Ajustarea dozei pentru menținerea concentrațiilor de hemoglobină între 10 g/dl 12 g/dl (6,2 și 7,5 mmol/l)

Dacă concentrația hemoglobinei crește cu mai mult de 2 g/dl (1,25 mmol/l) pe lună, sau dacă concentrația hemoglobinei depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l), se reduce doza de Epoetin alfa HEXAL cu aproximativ 25 până la 50%.

Dacă concentrația hemoglobinei depășește 13 g/dl (8,1 mmol/l), tratamentul se întrerupe până când aceasta scade sub 12 g/dl (7,5 mmol/l) și apoi tratamentul cu Epoetin alfa HEXAL se reintroduce în doză cu 25% mai mică decât doza anterioară.

Schema de dozaj recomandată este descrisă în următoarea diagramă:



Pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru a fi siguri că se utilizează doza minimă aprobată de medicament de stimulare a eritropoiezei (MSE) ce asigură controlul adecvat al simptomelor de anemie.

Tratamentul cu epoetină alfa trebuie continuat până la o lună după terminarea chimioterapiei.

Tratamentul la pacienți adulți programați pentru o intervenție chirurgicală incluși într-un program de pre-donare de sânge autolog

Pacienții cu anemie ușoară (hematocrit cuprins între 33 și 39%) care necesită o rezervă de sânge de ≥ 4 unități de sânge trebuie tratați cu Epoetin alfa HEXAL în doză de 600 UI/kg pe cale intravenoasă, de 2 ori pe săptămână, timp de 3 săptămâni înaintea intervenției chirurgicale. Epoetin alfa HEXAL trebuie administrat după completarea procedurii de donare de sânge.

Tratamentul pacienților adulți programați pentru chirurgie ortopedică majoră elective:

Doza recomandată de Epoetin alfa HEXAL este 600 UI/kg, administrat pe cale subcutanată, săptămânal, timp de trei săptămâni (zilele a 21-a, a 14-a și a 7-a) înainte intervenției chirurgicale și în ziua intervenției chirurgicale (ziua 0).

În cazurile în care situația clinică impune scurtarea intervalului de timp până la intervenția chirurgicală la mai puțin de trei săptămâni, trebuie administrat zilnic Epoetin alfa HEXAL 300 UI/kg, pe cale subcutanată timp de 10 zile consecutiv, înainte intervenției chirurgicale, în ziua intervenției chirurgicale și timp de patru zile imediat după aceea.

Dacă valoarea hemoglobinei atinge 15 g/dl (9,38 mmol/l) sau mai mult, în timpul perioadei preoperatorii, administrarea Epoetin alfa HEXAL trebuie oprită și nu trebuie administrate alte doze.

Tratamentul pacienților adulți cu SMD cu nivel de risc 1 scăzut sau intermediar

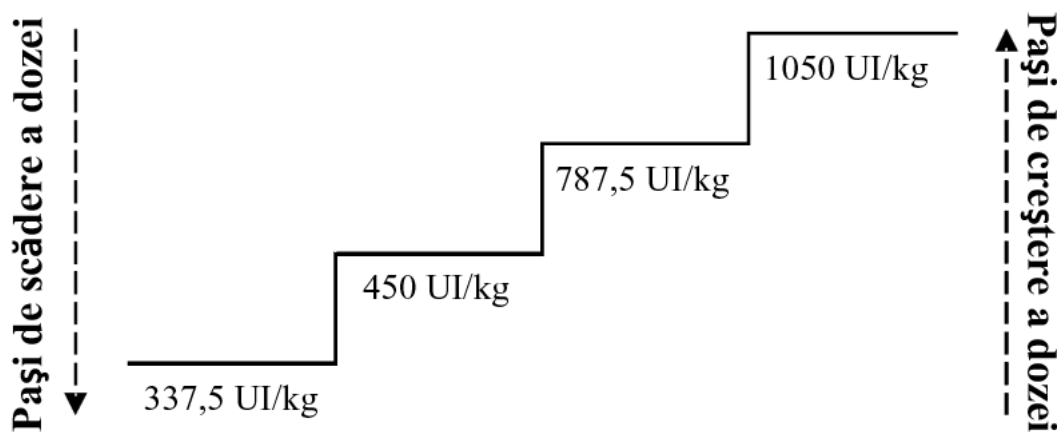
Epoetin alfa HEXAL se administrează pacienților cu anemie simptomatică (de exemplu, concentrație a hemoglobinei ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)).

Doza inițială recomandată este Epoetin alfa HEXAL 450 UI/kg (doza totală maximă este de 40000 UI), administrată subcutanat o dată pe săptămână, cu nu mai puțin de 5 zile între doze.

Trebuie să se realizeze ajustări corespunzătoare ale dozei, pentru a menține concentrațiile de hemoglobină în intervalul țintă, de 10 g/dl până la 12 g/dl (6,2 până la 7,5 mmol/l). Se recomandă ca evaluarea inițială a răspunsului eritroid să se realizeze la 8 până la 12 săptămâni de la inițierea tratamentului. Creșterile și scăderile dozei trebuie să se realizeze pas cu pas (consultați diagrama de mai jos). Trebuie să se evite concentrațiile hemoglobinei mai mari de 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Creșterea dozei: Doza nu trebuie să crească peste maximum de 1050 UI/kg (doză totală de 80000 UI) pe săptămână. Dacă pacientul pierde răspunsul la tratament sau concentrația hemoglobinei scade cu ≥ 1 g/dl la reducerea dozei, doza trebuie crescută cu un nivel de dozare. Între creșterile succesive ale dozei trebuie să treacă minimum 4 săptămâni.

Suspendarea administrării și scăderea dozei: Administrarea de epoetină alfa trebuie întreruptă atunci când concentrația de hemoglobină depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l). Atunci când nivelul hemoglobinei ajunge < 11 g/dl, administrarea dozei poate fi reinițiată la același nivel de dozare sau la un nivel de dozare inferior, în funcție de decizia medicului. Scăderea dozei cu un nivel de dozare trebuie luată în considerare dacă se observă o creștere rapidă a nivelului hemoglobinei (> 2 g/dl pe parcursul a 4 săptămâni).



Simptomele și sechelele anemiei pot varia în funcție de vârstă, sex și comorbidități asociate; este necesară o evaluare de către medic, a evoluției clinice și stării de sănătate a fiecărui pacient.

Copii și adolescenți

Tratamentul anemiei simptomatice la pacienți cu insuficiență renală cronică care efectuează hemodializă

Simptomele și sechelele anemiei pot varia în funcție de vârstă, sex și comorbidități asociate; este necesară o evaluare de către medic, a evoluției clinice și stării de sănătate a fiecărui pacient.

Intervalul recomandat al concentrațiilor de hemoglobină la pacienții copii și adolescenți este cuprins între 9,5 g/dl și 11 g/dl (5,9 mmol/l și 6,8 mmol/l). Epoetin alfa HEXAL trebuie administrat pentru a crește concentrația hemoglobinei la cel mult 11 g/dl (6,8 mmol/l). Trebuie evitată creșterea concentrației de hemoglobină cu mai mult de 2 g/dl (1,25 mmol/l) pe o perioadă de patru săptămâni. Dacă se întâmplă acest lucru, doza trebuie ajustată conform recomandărilor.

Pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru a fi siguri că se utilizează doza minimă aprobată de Epoetin alfa HEXAL pentru asigurarea controlului adecvat al anemiei și al simptomelor de anemie.

Tratamentul cu Epoetin alfa HEXAL este împărțit în două faze - faza de corecție și faza de întreținere.

La pacienții copii și adolescenți care efectuează hemodializă și la care abordul intravenos este deja disponibil este preferată administrarea medicamentului pe cale intravenoasă.

Faza de corecție

Doza inițială este 50 UI/kg de 3 ori pe săptămână, pe cale intravenoasă.

Dacă este necesar, se recomandă creșterea sau reducerea dozei cu 25 UI/kg (de 3 ori pe săptămână) până când se obține un interval al concentrațiilor de hemoglobină dorite între 9,5 g/dl și 11 g/dl (5,9 și 6,8 mmol/l) (această fază trebuie efectuată în etape de cel puțin patru săptămâni).

Faza de întreținere:

Trebuie ajustată doza în mod corespunzător pentru menținerea valorilor hemoglobinei în intervalul de concentrații dorite, între 9,5 g/dl și 11 g/dl (5,9 și 6,8 mmol/l).

În general, copiii cu greutate sub 30 kg necesită doze de întreținere mai mari decât copiii cu greutate peste 30 kg și adulții. Pacienții copii și adolescenți cu valori inițiale ale hemoglobinei foarte scăzute (< 6,8 g/dl sau < 4,25 mmol/l) pot necesita doze de întreținere mai mari decât pacienții cu valori inițiale ale hemoglobinei mai mari (> 6,8 g/dl sau > 4,25 mmol/l).

Anemia la pacienții cu insuficiență renală cronică înainte de inițierea dializei sau care efectuează dializă peritoneală

Siguranța și eficacitatea epoetinei alfa la pacienții cu insuficiență renală cronică cu anemie înainte de inițierea dializei sau care efectuează dializă peritoneală nu au fost încă stabilite. Datele disponibile în prezent pentru administrarea subcutanată a epoetinei alfa la aceste grupe de pacienți sunt descrise la pct. 5.1, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Tratamentul la pacienții copii și adolescenți cu anemie indusă de chimioterapie

Siguranța și eficacitatea epoetinei alfa la pacienții copii și adolescenți cărora li se administrează chimioterapie nu au fost stabilite (vezi pct. 5.1).

Tratamentul la pacienții copii și adolescenți programați pentru o intervenție chirurgicală inclusă într-un program de pre-donare de sânge autolog

Siguranța și eficacitatea epoetinei alfa la copii și adolescenți nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Tratamentul la pacienți copii și adolescenți programați pentru chirurgie ortopedică majoră electivă
Siguranța și eficacitatea epoetinei alfa la copii și adolescenți nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului.

Înainte de administrare, seringă cu Epoetin alfa HEXAL trebuie lăsată în repaus până când aceasta ajunge la temperatura camerei. Acest lucru necesită de obicei între 15 și 30 minute. Ca și în cazul altor medicamente injectabile, verificați să nu existe particule în soluție sau modificări de culoare. Epoetin alfa HEXAL este un medicament steril dar care nu conține conservanți, pentru administrare unică. A se administra doza necesară.

Tratamentul anemiei simptomatice la pacienți adulți cu insuficiență renală cronică

La pacienții cu insuficiență renală cronică la care abordul intravenos este disponibil de rutină (pacienții care efectuează hemodializă), este preferată administrarea Epoetin alfa HEXAL pe cale intravenoasă.

În cazul în care abordul intravenos nu este deja disponibil (pacienții încă nu efectuează dializă și pacienții care efectuează dializă peritoneală), Epoetin alfa HEXAL poate fi administrat prin injecție subcutanată.

Tratamentul la pacienți adulți cu anemie indusă de chimioterapie

Epoetin alfa HEXAL trebuie administrat prin injecție subcutanată.

Tratamentul la pacienți adulți programați pentru o intervenție chirurgicală inclusă într-un program de pre-donare de sânge autolog

Epoetin alfa HEXAL trebuie administrat pe cale intravenoasă.

Tratamentul la pacienți adulți programați pentru chirurgie ortopedică majoră electivă

Epoetin alfa HEXAL trebuie administrat prin injecție subcutanată.

Tratamentul pacienților adulți cu SMD cu nivel de risc 1 scăzut sau intermediar

Epoetin alfa HEXAL trebuie administrat prin injecție subcutanată.

Tratamentul anemiei simptomatice la pacienți copii și adolescenți cu insuficiență renală cronică și care efectuează hemodializă

La pacienții copii și adolescenți cu insuficiență renală cronică la care abordul intravenos este disponibil în mod obișnuit (pacienți care efectuează hemodializă), este de preferat administrarea Epoetin alfa HEXAL pe cale intravenoasă.

Administrare intravenoasă

Se administrează timp de cel puțin unu până la cinci minute, în funcție de doza totală. La pacienții hemodializați, se poate administra o injecție în bolus, în timpul ședinței de dializă, printr-un abord venos adecvat în linia de dializă. Alternativ, injecția poate fi administrată la sfârșitul ședinței de dializă prin fistula tubului, urmată de 10 ml soluție salină izotonă, pentru clătirea tubului și asigurarea injectării satisfăcătoare a medicamentului în circulație. (vezi Doze, Pacienți adulți care efectuează hemodializă).

Este de preferat o administrare mai lentă în cazul pacienților care reacționează la tratament cu simptome asemănătoare gripei (vezi pct. 4.8).

A nu se administra Epoetin alfa HEXAL prin perfuzie intravenoasă sau în asociere cu alte soluții medicamentoase (vă rugăm să consultați pct. 6.6 pentru informații suplimentare).

Administrare subcutanată

În general, nu trebuie depășit un volum maxim de 1 ml la un loc de injectare. În cazul volumelor mai mari, trebuie ales mai mult de un loc pentru injectare.

Injecțiile trebuie administrate la nivelul membrelor sau al peretelui abdominal anterior.

În situațiile în care medicul stabilește că pacientul sau persoana care îl asistă poate administra Epoetin alfa HEXAL pe cale subcutanată în condiții de siguranță și în mod eficient, trebuie oferite instrucțiuni cu privire la dozarea adecvată și modul de administrare.

Inele de gradare

Seringa conține inele de gradare pentru administrarea unei părți din doză (vezi pct. 6.6). Cu toate acestea, medicamentul este de unică folosință. Trebuie administrată o singură doză de Epoetin alfa HEXAL din fiecare seringă.

„Instrucțiunile privind modul de autoinjectare” pot fi găsite la sfârșitul prospectului.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Pacienților care prezintă aplazia pură a seriei eritrocitare (APSE) după tratamentul cu orice eritropoetină nu trebuie să li se administreze Epoetin alfa HEXAL sau orice altă eritropoetină (vezi pct. 4.4).
- Hipertensiune arterială necontrolată.
- La pacienții cărora li se administrează suplimentar Epoetin alfa HEXAL trebuie respectate toate contraindicațiile asociate cu programele de pre-donare de sânge autolog.

La pacienții programați pentru o intervenție chirurgicală ortopedică elective majoră și care nu au participat la un program anterior de pre-donare de sânge autolog, administrarea Epoetin alfa HEXAL este contraindicată în cazul în care acești pacienți prezintă boală coronariană severă, boală arterială periferică, boală carotidiană sau boală vasculară cerebrală, inclusiv pacienți cu infarct miocardic recent sau accident vascular cerebral.

- Pacienți la care urmează să se efectueze intervenții chirurgicale și care, indiferent de motiv, nu pot primi profilaxie antitrombotică adecvată.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale

Dacă este necesar, tensiunea arterială trebuie atent monitorizată și controlată la toți pacienții tratați cu epoetină alfa. Epoetina alfa trebuie utilizată cu atenție în prezența hipertensiunii arteriale netratate, inadecvat tratate sau slab controlate. Poate fi necesară adăugarea sau creșterea dozelor tratamentului antihipertensiv. Dacă tensiunea arterială nu poate fi controlată, tratamentul cu epoetină alfa trebuie întrerupt.

În timpul tratamentului cu epoetină alfa la pacienți cu valori inițial normale sau scăzute ale tensiunii arteriale au apărut de asemenea crize hipertensive cu encefalopatie și convulsii, care au necesitat atenția imediată a unui medic și tratament medical de urgență. O atenție deosebită trebuie acordată cefaleei bruște de tip criză migrenoasă, ca posibil semn de avertizare (vezi pct. 4.8).

Epoetina alfa trebuie utilizată cu prudență la pacienții cu epilepsie, antecedente de convulsii sau afecțiuni medicale asociate cu predispoziție pentru convulsii, cum sunt infecțiile SNC și metastazele cerebrale.

Epoetina alfa trebuie utilizată cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică cronică. Siguranța epoetinei alfa la pacienții cu alterarea funcției hepatice nu a fost stabilită.

A fost observată o creștere a incidenței evenimentelor vasculare trombotice (EVT) la pacienții cărora li se administrează MSE (vezi pct. 4.8). Acestea includ tromboze venoase și arteriale și embolie (inclusiv unele cu evoluție letală), cum sunt tromboza venoasă profundă, embolia pulmonară, tromboza retiniană și infarctul miocardic. În plus, s-au raportat accidente vasculare cerebrale (inclusiv infarct cerebral, hemoragie cerebrală și atacuri ischemice tranzitorii).

Riscurile raportate ale acestor EVT trebuie evaluate cu atenție în comparație cu beneficiile tratamentului cu epoetină alfa, în special la pacienții cu factori de risc de EVT preexistenți, inclusiv obezitatea și antecedentele de EVT (de exemplu, tromboză venoasă profundă, embolie pulmonară și accident vascular cerebral).

Concentrațiile plasmatiche ale hemoglobinei trebuie monitorizate îndeaproape la toți pacienții, datorită riscului potențial crescut de evenimente tromboembolice și potențial letal când pacienții sunt tratați în prezența concentrațiilor hemoglobinei superioare intervalelor indicate pentru utilizare.

În timpul tratamentului cu epoetină alfa poate exista o creștere moderată, dependentă de doză, a numărului trombocitelor, în limite normale. Aceasta regresează pe măsura continuării tratamentului. În plus, a fost raportată trombocitemie, care depășește valorile normale. Se recomandă monitorizarea periodică a numărului trombocitelor în timpul primelor 8 săptămâni de tratament.

Toate celelalte cauze de anemie (deficit de fier, folat sau vitamina B12, intoxicație cu aluminiu, infecție sau inflamație, pierdere de sânge, hemoliză și fibroză a măduvei osoase de orice cauză) trebuie evaluate și tratate înainte de inițierea tratamentului cu epoetină alfa și atunci când se decide creșterea dozei. În multe cazuri, valorile feritinei serice scad simultan cu creșterea hematocritului. Pentru asigurarea unui răspuns optim la epoetina alfa, trebuie asigurate depozite de fier adecvate și, dacă este necesar, trebuie administrate suplimente de fier (vezi pct. 4.2):

- Pentru pacienții cu insuficiență renală cronică, suplimentarea fierului (fier elementar 200-300 mg/zi, oral pentru adulți și 100-200 mg/zi, oral, pentru copii și adolescenți) este recomandată dacă valorile feritinei serice sunt sub 100 ng/ml.
- Pentru pacienții cu cancer, suplimentarea fierului (fier elementar 200-300 mg/zi, oral) este recomandată dacă saturația transferinei este sub 20%.
- Pentru pacienții incluși într-un program de pre-donare de sânge autolog, suplimentarea fierului (fier elementar 200 mg /zi, oral) trebuie efectuată cu câteva săptămâni înainte de începerea depozitării prelabile de sânge autolog în scopul obținerii unor depozite mari de fier înainte de începerea tratamentului cu epoetină alfa și pe întreaga durată a tratamentului cu epoetină alfa.
- Pentru pacienții programați pentru o intervenție chirurgicală ortopedică electivă majoră, suplimentarea fierului (fier elementar 200 mg /zi, oral) trebuie efectuată pe întreaga durată a tratamentului cu epoetină alfa. Dacă este posibil, suplimentarea fierului trebuie începută înaintea tratamentului cu epoetină alfa, pentru a se obține depozite de fier adecvate.

Foarte rar, la pacienții tratați cu epoetină alfa a fost observată apariția sau exacerbară porfiriei. Epoetina alfa trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu porfirie.

Reacții adverse cutanate severe (RACS) incluzând sindromul Stevens-Johnson (SSJ) și necroliza epidermică toxică (NET), care pot pune viața în pericol și pot fi letale, au fost raportate în asociere cu tratamentul cu epoetină. Cazurile mai severe au fost observate în cazul epoetinelor cu acțiune prelungită.

În momentul prescrierii, pacienții trebuie informați în legătură cu semnele și simptomele și trebuie monitorizați cu atenție pentru a se observa reacțiile adverse cutanate. Dacă apar semne și simptome sugestive pentru aceste reacții, administrarea Epoetin alfa HEXAL trebuie întreruptă imediat și trebuie luat în considerare un tratament alternativ.

Dacă pacientul dezvoltă o reacție cutanată severă, cum ar fi SSJ sau NET din cauza utilizării Epoetin alfa HEXAL, tratamentul cu Epoetin alfa HEXAL nu mai trebuie reluat niciodată la acest pacient.

În scopul îmbunătățirii trasabilității medicamentelor de stimulare a eritropoezei (MSE), denumirea și seria de fabricație ale MSE administrat trebuie înregistrată (sau menționată) în fișa pacientului. Schimbarea tratamentului de la un MSE la un alt MSE se va realiza numai sub supraveghere corespunzătoare.

Aplazia pură a seriei eritrocitare (APSE)

APSE mediată de anticorpi a fost raportată după luni până la ani de tratamentul cu epoetină alfa. S-au raportat de asemenea cazuri la pacienții cu hepatita C tratați cu interferon și ribavirină, la administrarea concomitentă de MSE. Epoetina alfa nu este aprobată pentru tratamentul anemiei asociate cu hepatita C.

La pacienții care prezintă pierderea bruscă a eficacității, definită prin scăderea valorilor hemoglobinei (1 până la 2 g/dl sau 0,62 până la 1,25 mmol/l pe lună) și creșterea necesarului de transfuzii, trebuie efectuată numărătoarea reticulocitelor și trebuie cercetate cauzele tipice ale lipsei răspunsului (de exemplu, deficit de fier, folat sau vitamina B12, intoxicație cu aluminiu, infecție sau inflamație, hemoragie, hemoliză și fibroză a măduvei osoase de orice cauză).

O scădere paradoxală a concentrațiilor plasmatice ale hemoglobinei și apariția anemiei severe asociate cu un număr mic de reticulocite trebuie să determine întreruperea tratamentului cu epoetină alfa și efectuarea testării pentru anticorpi anti-eritropoetină. Pentru diagnosticul APSE trebuie, de asemenea, luată în considerare examinarea măduvei osoase.

Nu trebuie început niciun tratament cu alt MSE datorită riscului de reacții încrucișate.

Tratamentul anemiei simptomatice la pacienții adulți, adolescenți și copii cu insuficiență renală cronică

La pacienții cu insuficiență renală cronică cărora li se administrează tratament cu epoetină alfa, concentrațiile plasmatice ale hemoglobinei trebuie măsurate în mod regulat până la atingerea unor valori stabile, iar apoi în mod periodic.

La pacienții cu insuficiență renală cronică, rata creșterii hemoglobinei trebuie să fie de aproximativ 1 g/dl (0,62 mmol/l) pe lună și nu trebuie să depășească 2 g/dl (1,25 mmol/l) pe lună pentru a minimaliza riscul de apariție a hipertensiunii arteriale.

La pacienții cu insuficiență renală cronică, menținerea concentrațiilor hemoglobinei nu trebuie să depășească limita superioară a intervalului de concentrații ale hemoglobinei după cum se recomandă la punctul 4.2. În studiile clinice s-au observat un risc crescut de deces și evenimente cardiovasculare grave, atunci când s-au administrat MSE pentru atingerea unei concentrații de hemoglobină mai mare de 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Studiile clinice controlate nu au prezentat beneficii semnificative care să poată fi atribuite administrării epoetinelor, când concentrația hemoglobinei crește peste valoarea necesară pentru a controla simptomele anemiei și a evita transfuzia de sânge.

Trebuie luate măsuri de precauție la creșterea dozelor de Epoetin alfa HEXAL la pacienții cu insuficiență renală cronică, deoarece dozele crescute cumulate de epoetină pot fi asociate cu un risc crescut de mortalitate, evenimente cardiovasculare și vasculare cerebrale grave. La pacienții cu

răspuns slab al hemoglobinei la epoetine, trebuie luate în considerare explicații alternative pentru răspunsul slab (vezi pct. 4.2 și 5.1).

Pacienții cu insuficiență renală cronică cărora li se administrează tratament cu epoetină alfa pe cale subcutanată trebuie monitorizați în mod regulat pentru pierderea eficacității tratamentului, definită ca răspunsul absent sau scăzut la tratamentul cu epoetină alfa la pacienții care au răspuns anterior la un asemenea tratament. Aceasta se caracterizează printr-o scădere susținută a hemoglobinei, în pofida creșterii dozei de epoetină alfa (vezi pct. 4.8).

Este posibil ca la unii pacienți cu intervale de dozare pentru epoetina alfa mai extinse (mai mari decât o dată pe săptămână) să nu se mențină concentrațiile de hemoglobină adecvate (vezi pct. 5.1) și poate fi necesară creșterea dozei de epoetină alfa. Concentrațiile hemoglobinei trebuie monitorizate periodic. La pacienții hemodializați au apărut tromboze de șunt, în special la pacienții care au o predispoziție la hipotensiune arterială sau care manifestă complicații la nivelul fistulelor arteriovenoase (de exemplu, stenoze, aneurisme, etc.). La acești pacienți se recomandă un control prealabil al șuntului și profilaxia trombozei, de exemplu, prin administrarea de acid acetilsalicilic.

În cazuri izolate a fost observată hiperpotasemie, cu toate că nu s-a stabilit o relație cauzală. Electroliții serici trebuie monitorizați la pacienții cu insuficiență renală cronică. Dacă se detectează o valoare crescută sau în creștere a potasiului seric, atunci, pe lângă tratamentul adecvat pentru hiperkaliemie, trebuie avută în vedere oprirea administrării epoetinei alfa până când kaliemia este corectată.

O creștere a dozei de heparină în timpul hemodializei este frecvent necesară în timpul tratamentului cu epoetină alfa ca rezultat al creșterii hematocritului. Dacă heparinizarea nu este optimă este posibilă ocluzia sistemului de dializă.

Pe baza informațiilor disponibile, corectarea anemiei cu epoetină alfa nu accelerează rata progresiei insuficienței renale la pacienții adulți cu insuficiență renală care nu efectuează încă dializă.

Tratamentul pacienților cu anemie indusă de chimioterapie

La pacienții cu cancer cărora li se administrează tratament cu epoetină alfa, concentrațiile plasmatice ale hemoglobinei trebuie măsurate în mod regulat până la atingerea unor valori stabile, iar apoi în mod periodic.

Epoetinele sunt factori de creștere care stimulează în principal producerea eritrocitelor. Receptorii pentru eritropoetină pot fi exprimați pe suprafața unei varietăți de celule tumorale. Similar celorlalți factori de creștere, există preocupări privind faptul că epoetinele ar putea stimula creșterea tumorilor. Rolul MSE asupra progresiei tumorii sau reducerea supraviețuirii fără progresia bolii nu pot fi excluse. În studii clinice controlate, utilizarea epoetinei alfa și a altor MSE a fost asociată cu un control locoregional scăzut al tumorii sau cu reducerea supraviețuirii globale:

- control locoregional scăzut la pacienții cu cancer avansat de cap și gât supuși radioterapiei, când aceste medicamente sunt administrate pentru a atinge o concentrație a hemoglobinei mai mare de 14 g/dl (8,7 mmol/l),
- scurtare a supraviețuirii globale și creșterea cazurilor de deces atribuite progresiei bolii la 4 luni, la pacienții cu cancer mamar metastatic care au urmat chimioterapie, când aceste medicamente sunt administrate pentru a atinge un interval al concentrațiilor hemoglobinei cuprins între 12 și 14 g/dl (7,5 și 8,7 mmol/l),
- risc crescut de deces când aceste medicamente sunt administrate pentru a atinge o concentrație a hemoglobinei de 12 g/dl (7,5 mmol/l), la pacienți cu boală malignă activă, cărora nu li s-a administrat chimioterapie și nici radioterapie. MSE nu sunt indicate pentru a fi utilizate la această categorie de pacienți,

- creștere observată de 9% a riscului de progresie a bolii sau deces în grupul cu epoetină alfa plus tratament standard, provenită dintr-o analiză primară, și o creștere de 15% a riscului care nu poate fi exclusă din punct de vedere statistic la pacienții cu cancer mamar metastatic care au urmat chimioterapie, atunci când aceste medicamente sunt administrate pentru a atinge un interval al concentrațiilor hemoglobinei cuprins între 10 și 12 g/dl (6,2 și 7,5 mmol/l).

Conform celor de mai sus, în unele situații clinice, transfuzia de sânge trebuie să constituie tratamentul preferat pentru controlul anemiei la pacienții cu cancer. Decizia administrării tratamentului cu eritropoetine recombinante trebuie să se bazeze pe o evaluare beneficiu-risc, cu participarea pacientului respectiv; această evaluare trebuie să țină cont de contextul clinic specific. Factorii care trebuie luați în considerare în cadrul acestei evaluări trebuie să includă tipul tumorii și stadiul acesteia, gradul anemiei, speranța de viață, mediul în care pacientul este tratat și preferințele pacientului (vezi pct. 5.1).

La pacienții cu cancer cărora li se administrează chimioterapie, trebuie avută în vedere o întârziere de 2-3 săptămâni între administrarea MSE și formarea hematiilor indusă de epoetină, când se evaluează dacă tratamentul cu epoetină alfa este adecvat (pacienți cu risc de a necesita transfuzie).

Pacienți programați pentru o intervenție chirurgicală incluși într-un program de pre-donare de sânge autolog

Trebuie respectate toate precauțiile și avertizările speciale referitoare la programele de pre-donare de sânge autolog, în special cu privire la substituția de rutină a volumului de sânge.

Pacienți programați pentru chirurgie majoră ortopedică electivă

În condiții perioperatorii trebuie întotdeauna utilizate procedee corecte de tratament cu produse de sânge.

Pacienții programați pentru chirurgie majoră electivă ortopedică trebuie să urmeze profilaxie antitrombotică adecvată, deoarece evenimentele trombotice și vasculare pot să apară la pacienții chirurgicali, în special la cei cu afecțiuni cardiace preexistente. În plus, este necesară o precauție specială în cazul pacienților cu predispoziție în dezvoltarea TVP. Mai mult, la pacienții cu valori inițiale ale hemoglobinei > 13 g/dl (> 8,1 mmol/l), nu poate fi exclusă posibilitatea ca tratamentul cu epoetină alfa să se asocieze cu un risc crescut al evenimentelor trombotice/vasculare postoperatorii. De aceea, epoetina alfa nu trebuie administrată la pacienții cu valori inițiale ale hemoglobinei > 13 g/dl (> 8,1 mmol/l).

Excipienți

Acest medicament conține sodiu, <1 mmol (23 mg) pe seringă preumplută, cu alte cuvinte, practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu există dovezi care să indice faptul că tratamentul cu epoetină alfa modifică metabolizarea altor medicamente.

Medicamentele care determină scăderea eritropoiezei pot determina scăderea răspunsului la epoetină alfa.

Deoarece ciclosporina se leagă de hematii, există un potențial de interacțiune între medicamente. Dacă epoetina alfa este administrată concomitent cu ciclosporina, trebuie monitorizate concentrațiile sanguine ale ciclosporinei și doza de ciclosporină trebuie ajustată dacă crește hematocritul.

Nu există dovezi care să indice o interacțiune între epoetina alfa și factorul de stimulare a coloniilor de granulocite (G-CSF) sau factorul de stimulare a coloniilor de granulocite și macrofage (GM-CSF) cu privire la diferențierea hematologică sau proliferarea probelor biotice tumorale *in vitro*.

La pacientele adulte cu cancer mamar metastatic, administrarea subcutanată concomitentă de epoetină alfa 40000 UI/ml cu trastuzumab 6 mg/kg nu a avut efect asupra farmacocineticii trastuzumabului.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea epoetinei alfa la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). În consecință, epoetina alfa trebuie utilizată în timpul sarcinii numai dacă beneficiul potențial depășește riscul potențial pentru făt. Utilizarea epoetinei alfa nu este recomandată la pacientele gravide care sunt programate pentru o intervenție chirurgicală și care participă la un program de pre-donare de sânge autolog.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă epoetina alfa exogenă se excretă în laptele uman. Epoetina alfa trebuie utilizată cu prudență la femeile care alăptează. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu epoetină alfa, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Utilizarea epoetinei alfa nu este recomandată la pacientele care alăptează, care sunt programate pentru o intervenție chirurgicală și care participă la un program de pre-donare de sânge autolog.

Fertilitatea

Nu există studii de evaluare a efectului potențial al epoetinei alfa asupra fertilității masculine și feminine.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Epoetin alfa HEXAL nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cea mai frecventă reacție adversă la medicament, apărută în timpul tratamentului cu epoetină alfa este o creștere a tensiunii arteriale dependentă de doză sau agravarea hipertensiunii arteriale existente. Se recomandă monitorizarea tensiunii arteriale, în special la începutul tratamentului (vezi pct. 4.4).

Cele mai frecvente reacții adverse la medicament, observate în studiile clinice cu epoetină alfa sunt diareea, greața, vărsăturile, pirexia și cefaleea. În special la începutul tratamentului pot să apară simptome asemănătoare gripei.

În studiile cu intervale de dozare extinse, efectuate la pacienți adulți cu insuficiență renală cărora nu li s-a efectuat încă dializă, s-a raportat congestie de tract respirator, care include evenimente de congestie de tract respirator superior, congestie nazală și rinofaringită.

La pacienții cărora li s-au administrat MSE s-a observat o incidență crescută a evenimentelor vasculare trombotice (EVT) (vezi pct. 4.4).

Tabelul de sinteză a reacțiilor adverse

Profilul global de siguranță al epoetinei alfa a fost evaluat la 2094 subiecți cu anemie dintr-un număr total de 3417 subiecți, care au participat la 25 studii clinice randomizate, în regim dublu-orb,

controlate cu placebo sau cu tratamentul standard. Au fost incluși 228 subiecți cu IRC tratați cu epoetină alfa în cadrul a 4 studii privind insuficiența renală cronică (2 studii în predializă [N = 131 subiecți cu IRC expuși] și 2 în dializă [N = 97 subiecți cu IRC expuși]; 1404 subiecți cu cancer expuși, în cadrul a 16 studii cu anemie indusă de chimioterapie; 147 subiecți expuși în cadrul a 2 studii privind donarea de sânge autolog; 213 subiecți expuși în cadrul unui studiu efectuat în perioada preoperatorie și 102 subiecți expuși în cadrul a 2 studii referitoare la SMD. În tabelul de mai jos sunt prezentate reacțiile adverse la medicament, raportate la $\geq 1\%$ dintre subiecții tratați cu epoetină alfa în cadrul acestor studii clinice.

Frecvența estimată: Foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificarea MedDRA pe sisteme, aparate și organe (System Organ Classification, SOC)	Reacție adversă (nivelul termenului preferat)	Frecvență
Tulburări hematologice și limfatice	Aplazia pură a seriei eritrocitare ³ , Trombocitemie	Rare
Tulburări metabolice și de nutriție	Hiperkaliemie ¹	Mai puțin frecvente
Tulburări ale sistemului imunitar	Hipersensibilitate ³	Mai puțin frecvente
	Reacție anafilactică ³	Rare
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Frecvente
	Convulsii	Mai puțin frecvente
Tulburări vasculare	Hipertensiune arterială, tromboze venoase și arteriale ²	Frecvente
	Criză hipertensivă ³	Cu frecvență necunoscută
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Tuse	Frecvente
	Congestie a tractului respirator	Mai puțin frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Diaree, greață, vărsături	Foarte frecvente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupecie cutanată tranzitorie	Frecvente
	Urticarie ³	Mai puțin frecvente
	Angioedem ³	Cu frecvență necunoscută
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Artralgie, durere osoasă, mialgie, durere la nivelul extremităților	Frecvente
Afecțiuni congenitale, familiale și genetice	Porfirie acută ³	Rare
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Pirexie	Foarte frecvente
	Frisoane, simptome asemănătoare gripei, reacție la locul de injectare, edem periferic	Frecvente
	Ineficacitatea medicamentului ³	Cu frecvență necunoscută
Investigații diagnostice	Rezultat pozitiv la anticorpi anti-eritropoietină	Rare
¹ Frecvente în dializă ² Include evenimente arteriale și venoase, letale și neletale, cum sunt tromboza venoasă profundă, emboliile pulmonare, tromboza retiniană, tromboza arterială (inclusiv infarctul miocardic), accidentele vasculare cerebrale (inclusiv infarctul cerebral și hemoragia cerebrală), atacurile ischemice tranzitorii și tromboza de șunt (inclusiv echipamentul de dializă) și tromboza din cadrul anevrismelor cu șunt arteriovenos. ³ Prezentate la subpunctul de mai jos și/sau la punctul 4.4.		

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Au fost raportate reacții de hipersensibilitate, inclusiv cazuri de erupție cutanată tranzitorie (inclusiv urticarie), reacții anafilactice și angioedem (vezi pct. 4.4).

În timpul tratamentului cu epoetină alfa la pacienți cu valori inițial normale sau scăzute ale tensiunii arteriale au apărut de asemenea crize hipertensive cu encefalopatie și convulsii, care au necesitat atenția imediată a unui medic și tratament medical de urgență. O atenție deosebită trebuie acordată cefaleei bruște de tip criză migrenoasă, ca posibil semn de avertizare (vezi pct. 4.4).

Reacții adverse cutanate severe (RACS), incluzând sindromul Stevens-Johnson (SSJ) și necroliza epidermică toxică (NET), care pot pune viața în pericol și pot fi letale, au fost raportate în asociere cu tratamentul cu epoetină (vezi punctul 4.4).

Aplazia pură a seriei eritrocitare mediată de anticorpi a fost raportată foarte rar (în < 1/10000 cazuri pe pacient an), după luni până la ani de tratament cu epoetină alfa (vezi pct. 4.4). Au fost raportate mai multe cazuri asociate căii de administrare subcutanate (SC), decât căii de administrare IV.

Pacienții adulți cu SMD cu nivel de risc 1 scăzut sau intermediar

În studiul multicentric randomizat, dublu-orb, placebo-controlat, 4 (4,7%) subiecți au suferit un EVT (moarte subită, atac ischemic, embolie și flebită). Toate EVT au survenit în grupul tratat cu epoetină alfa și în primele 24 de săptămâni ale studiului. Trei au fost EVT confirmate, iar în ultimul caz (moarte subită), evenimentul tromboembolic nu a fost confirmat. Doi subiecți au prezentat factori de risc semnificativi (fibrilație atrială, insuficiență cardiacă și tromboflebită).

Copii și adolescenți cu insuficiență renală cronică, care efectuează hemodializă

Expunerea pacienților copii și adolescenți cu insuficiență renală cronică, care efectuează hemodializă, în cadrul studiilor clinice și în cadrul experienței după punerea pe piață, este limitată. La această populație nu s-au raportat reacții adverse specifice copiilor și adolescenților, care să nu fi fost menționate anterior în tabelul de mai sus sau care să nu fi fost compatibile cu boala de fond.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Intervalul de siguranță terapeutică a epoetinei alfa este foarte larg. Supradozajul cu epoetină alfa poate produce efecte care sunt extensii ale efectelor farmacologice ale hormonului. Poate fi efectuată flebotomie dacă apar valori crescute excesiv ale hemoglobinei. Dacă este necesar, trebuie asigurat tratament de susținere adițional.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte medicamente antianemice, eritropoetină, codul ATC: B03XA01.

Epoetin alfa HEXAL este un medicament biosimilar. Informații detaliate sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Mecanism de acțiune

Eritropoetina (EPO) este un hormon glicoproteic produs în principal de către rinichi, ca răspuns la hipoxie și este factorul cheie în reglarea producerii de eritrocite. EPO este implicată în toate fazele de dezvoltare eritroidă și își exercită efectul principal la nivelul precursorilor eritroizi. După legarea de receptorul de suprafață celulară, EPO activează căile de transducție a semnalului care influențează apoptoza și stimulează proliferarea celulelor eritroide.

EPO umană recombinantă (epoetina alfa), exprimată în celule ovariene de hamster chinezesc, are o secvență de 165 aminoacizi identică cu EPO urinară umană; cele două forme de EPO nu pot fi diferențiate pe baza testelor funcționale. Greutatea moleculară aparentă a eritropoetinei este 32000 până la 40000 daltoni.

Eritropoetina este un factor de creștere care stimulează în principal producerea de eritrocite. Receptorii pentru eritropoetină pot fi exprimați pe suprafața unei varietăți de celule tumorale.

Efecte farmacodinamice

Voluntari sănătoși

După administrarea de epoetină alfa în doze unice (20000-160000 UI pe cale subcutanată), s-a observat un răspuns dependent de doză pentru markerii farmacodinamici investigați, incluzând: reticulocitele, eritrocitele și hemoglobina. Pentru modificările numărului procentual al reticulocitelor s-a observat un profil concentrație-timp definit, cu valoare maximă și revenire la valorile inițiale. Pentru eritrocite și hemoglobină s-a observat un profil mai puțin definit. În general, toți markerii farmacodinamici au crescut liniar cu doza, atingând răspunsul maxim la cele mai crescute concentrații ale dozei.

Studiile farmacodinamice ulterioare au explorat doze de 40000 UI administrate o dată pe săptămână comparativ cu 150 UI/kg de 3 ori pe săptămână. În pofida diferențelor privind profilurile concentrație-timp, răspunsul farmacodinamic (măsurat prin modificările numărului procentual al reticulocitelor, hemoglobinei și numărului total de eritrocite) a fost similar între aceste scheme terapeutice. Alte studii au comparat o schemă terapeutică cu epoetină alfa în doză de 40000 UI o dată pe săptămână, cu doze bisăptămânale cuprinse între 80000 UI și 120000 UI, administrate pe cale subcutanată. În general, pe baza rezultatelor acestor studii farmacodinamice la subiecți sănătoși, schema de dozare cu 40000 UI o dată pe săptămână pare a fi mai eficientă din punct de vedere al producerii eritrocitelor comparativ cu schemele bisăptămânale, în pofida unei similitudini observate în producerea de reticulocite în schemele terapeutice cu administrare o dată pe săptămână sau bisăptămânale.

Insuficiența renală cronică

S-a demonstrat că epoetina alfa stimulează eritropoeza la pacienții cu anemie și IRC, inclusiv la pacienții cu dializă sau predializă. Prima dovadă privind răspunsul la epoetină alfa este o creștere a numărului de reticulocite în decurs de 10 zile, urmată de creșteri ale numărului de eritrocite, ale concentrației de hemoglobină și hematocritului, de obicei în decurs de 2 până la 6 săptămâni. Răspunsul hemoglobinei este diferit între pacienți și poate fi influențat de depozitele de fier și de prezența unor probleme medicale concomitente.

Anemia indusă de chimioterapie

S-a demonstrat că epoetina alfa administrată de 3 ori pe săptămână sau o dată pe săptămână determină creșterea concentrației de hemoglobină și scăderea necesarului de transfuzii după prima lună de tratament la pacienții cu anemie și cancer cărora li se administrează chimioterapie.

În cadrul unui studiu care a comparat scheme de dozare de 150 UI/kg, de 3 ori pe săptămână și 40000 UI, o dată pe săptămână la subiecți sănătoși și la subiecți cu anemie și cancer, profilurile temporale ale modificărilor numărului procentual al reticulocitelor, hemoglobinei și eritrocitelor totale au fost similare între cele două scheme de dozare, atât la subiecții sănătoși, cât și la cei cu anemie și cancer. ASC ale parametrilor farmacodinamici respectivi au fost similare între schemele terapeutice de 150 UI/kg, de 3 ori pe săptămână și 40000 UI, o dată pe săptămână, atât la subiecții sănătoși, cât și la subiecții cu anemie și cancer.

Pacienți adulți programați pentru o intervenție chirurgicală incluși într-un program de pre-donare de sânge autolog

S-a demonstrat că epoetina alfa stimulează producerea de eritrocite pentru a mări depozitele de sânge autolog și a limita scăderea concentrației de hemoglobină la pacienții adulți programați pentru o intervenție chirurgicală electivă majoră, la care nu se preconizează depozite prealabile de sânge pentru a satisface necesarul de sânge perioperator complet. Efectele maxime sunt observate la pacienții cu concentrație de hemoglobină scăzută (≤ 13 g/dl).

Tratamentul la pacienții adulți programați pentru chirurgie ortopedică majoră electivă

La pacienții programați pentru chirurgie ortopedică majoră electivă cu concentrația de hemoglobină de > 10 și ≤ 13 g/dl înainte de tratament, s-a demonstrat că epoetina alfa determină scăderea riscului de administrare a transfuziilor cu sânge alogen și accelerează refacerea eritroidă (valori crescute ale hemoglobinei, ale hematocritului și ale numărului de reticulocite).

Eficacitate și siguranță clinică

Insuficiența renală cronică

Epoetina alfa a fost studiată în cadrul studiilor clinice cu pacienți adulți cu anemie și IRC, incluzând pacienți cu hemodializă și predializă, pentru tratamentul anemiei și menținerea valorilor hematocritului în cadrul unui interval de concentrații țintă cuprins între 30 și 36%.

În cadrul studiilor clinice, la doze inițiale de 50 până la 150 UI/kg, de trei ori pe săptămână, aproximativ 95% dintre toți pacienții au răspuns printr-o creștere semnificativă clinic a valorilor hematocritului. După aproximativ două luni de tratament, practic toți pacienții erau independenți de transfuzie. După atingerea valorii țintă a hematocritului, a fost stabilită doza de întreținere pentru fiecare pacient.

În cadrul a trei dintre cele mai ample studii clinice efectuate la pacienți adulți care efectuau dializă, valoarea mediană a dozei de întreținere necesară pentru menținerea valorilor hematocritului între 30 și 36 % a fost de aproximativ 75 UI/kg administrată de 3 ori pe săptămână.

În cadrul unui studiu în regim dublu-orb, controlat cu placebo, multicentric, privind calitatea vieții la pacienții cu IRC care efectuau hemodializă, au fost demonstrate îmbunătățiri semnificative din punct de vedere clinic și statistic la pacienții cărora li s-a administrat tratament cu epoetină alfa comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo atunci când s-au măsurat oboseala, simptomele fizice, relațiile și depresia (Chestionarul privind boala renală) după șase luni de tratament. Pacienții din grupul la care s-a administrat tratament cu epoetină alfa au fost, de asemenea, înrolați într-un studiu de extensie, în regim deschis, care a demonstrat îmbunătățiri ale calității vieții, menținute pentru alte 12 luni.

Pacienți adulți cu insuficiență renală care nu efectuează încă dializă

În cadrul studiilor clinice efectuate la pacienți cu IRC care nu au efectuat încă dializă și cărora li s-a administrat tratament cu epoetină alfa, durata medie a tratamentului a fost de aproximativ cinci luni. Acești pacienți au răspuns la tratamentul cu epoetină alfa într-un mod similar celui observat la pacienții cărora li s-a efectuat dializă. Pacienții cu IRC cărora nu li s-a efectuat dializă au demonstrat o creștere dependentă de doză și constantă a valorilor hematocritului atunci când s-a administrat epoetină alfa pe cale intravenoasă sau subcutanată. S-au observat rate similare ale creșterii valorilor hematocritului atunci când s-a administrat epoetină alfa pe oricare dintre cele două căi. În plus, s-a demonstrat că dozele de epoetină alfa de 75 până la 150 IU/kg pe săptămână determină menținerea valorilor hematocritului de 36 până la 38% timp de până la șase luni.

În cadrul a 2 studii cu interval de dozare prelungit al epoetinei alfa (de 3 ori pe săptămână, o dată pe săptămână, o dată la 2 săptămâni și o dată la 4 săptămâni), la unii pacienți cu intervale de dozare mai mari nu s-au menținut valori adecvate ale hemoglobinei și s-au întrunit criteriile de retragere din studiu, dependente de hemoglobină, definite în protocol (0% în cadrul grupului cu administrare o dată pe săptămână, 3,7% în cadrul grupului cu administrare o dată la 2 săptămâni și 3,3% în cadrul grupului cu administrare o dată la 4 săptămâni).

Un studiu clinic prospectiv randomizat a evaluat 1432 pacienți cu anemie și insuficiență renală cronică la care nu se efectua dializă. Pacienții au fost repartizați pentru a primi tratament cu epoetină alfa în scopul menținerii unei valori a hemoglobinei de 13,5 g/dl (mai mare decât concentrația de hemoglobină recomandată) sau 11,3 g/dl. A avut loc un eveniment cardiovascular major (deces, infarct miocardic, accident vascular cerebral sau spitalizare pentru insuficiență cardiacă congestivă) la 125 (18%) dintre cei 715 pacienți din grupul cu concentrație mai crescută a hemoglobinei, comparativ cu 97 (14%) dintre cei 717 pacienți din grupul cu concentrație mai scăzută a hemoglobinei (indice de risc [IR] 1,3, Î 95%: 1,0, 1,7, p = 0,03).

S-au efectuat analize post-hoc ale datelor cumulate din studii clinice efectuate cu MSE la pacienții cu insuficiență renală cronică (pacienți care efectuau dializă, care nu efectuau dializă, diabetici și nediabatici). S-a observat o tendință spre creșterea riscului estimat de mortalitate de orice cauză, evenimente cardiovasculare și cerebrovasculare, asociat cu dozele crescute cumulate de MSE, independent de statusul diabetic sau referitor la dializă (vezi pct. 4.2 și pct. 4.4).

Tratamentul pacienților cu anemie indusă de chimioterapie

Epoetina alfa a fost studiată în cadrul studiilor clinice efectuate la pacienți adulți cu anemie și cancer, care aveau tumori limfoide și solide și la pacienți cu diferite scheme chimioterapice, inclusiv scheme de tratament pe bază de platină și fără platină. În aceste studii s-a demonstrat că epoetina alfa administrată de 3 ori pe săptămână și o dată pe săptămână determină creșterea valorilor hemoglobinei și scăderea necesarului de transfuzii după prima lună de tratament la pacienții cu anemie și cancer. În unele studii, faza în regim dublu-orb a fost urmată de o fază în regim deschis, în care la toți pacienții s-a administrat epoetină alfa și s-a observat o menținere a efectului.

Dovezile disponibile sugerează faptul că patologiile hematologice maligne și tumorile solide răspund în mod egal la tratamentul cu epoetină alfa și că pacienții cu sau fără infiltrare tumorală a măduvei osoase răspund în mod egal la tratamentul cu epoetină alfa. În cadrul studiilor clinice cu chimioterapie, a fost demonstrată o intensitate comparabilă a chimioterapiei în grupurile la care s-a administrat epoetină alfa și placebo, printr-o arie de sub curba concentrației plasmatice a neutrofilelor în funcție de timp similară la pacienții tratați cu epoetină alfa și la cei cărora s-a administrat placebo, și, de asemenea, printr-un procent similar de pacienți în grupurile tratate cu epoetină alfa și la care s-a administrat placebo, la care numărul absolut de neutrofile a scăzut sub 1000 și 500 celule/ μ l.

Într-un studiu prospectiv, randomizat, de tip dublu-orb, controlat cu placebo, efectuat la 375 pacienți cu anemie și diferite boli maligne non-mieloide, cărora li s-a administrat chimioterapie fără platină, s-a constatat o reducere semnificativă a sechelelor provocate de anemie (de exemplu, oboseală, scăderea energiei și reducerea activității), măsurate cu ajutorul următoarelor instrumente și scale: scala generală de evaluare funcțională a anemiei din cursul tratamentului cancerului (FACT-An), scala de evaluare a oboselii FACT-An și scala liniară analogă a cancerului (CLAS). Alte două studii mai mici, randomizate, controlate cu placebo, nu au reușit să evidențieze o îmbunătățire semnificativă a parametrilor privind calitatea vieții pe scala EORTC-QLQ-C30 sau, respectiv, pe scala CLAS. Supraviețuirea și progresia tumorii au fost studiate în cinci studii clinice mari, controlate, care au inclus un număr total de 2833 pacienți; dintre acestea, patru au fost studii de tip dublu-orb controlate cu placebo și unul a fost un studiu cu design deschis. Studiile au inclus fie pacienți cărora le fusese administrată chimioterapie (două studii clinice), fie au utilizat populații de pacienți la care MSE nu sunt indicate: anemie la pacienții cu cancer cărora nu li se administrează chimioterapie și pacienți cu cancer de cap și gât supuși radioterapiei. În două studii clinice, concentrația dorită a hemoglobinei a fost > 13 g/dl (8,1 mmol/l); în celelalte trei studii clinice, aceasta a fost cuprinsă între 12 și 14 g/dl (7,5 și 8,7 mmol/l). În studiul cu design deschis, nu au existat diferențe privind supraviețuirea globală între pacienții cărora li s-a administrat eritropoetină umană recombinantă și grupurile de control. În cele

patru studii controlate cu placebo, indicele de risc pentru supraviețuirea globală s-a situat în intervalul 1,25 și 2,47 în favoarea grupurilor de control. Aceste studii au prezentat o creștere consecventă, inexplicabilă, semnificativă din punct de vedere statistic, a mortalității la pacienții cu anemie asociată cu diferite forme comune de cancer, cărora li s-a administrat eritropoetină umană recombinantă, în comparație cu grupurile de control. În aceste studii clinice, rezultatele privind supraviețuirea globală nu au putut fi explicate în mod satisfăcător prin diferențele privind incidența trombozei și complicațiile asociate acesteia, între pacienții cărora li s-a administrat eritropoetină umană recombinantă și cei din grupul de control.

A fost efectuată, de asemenea, o analiză a datelor la nivel de pacient pe mai mult de 13900 de pacienți cu cancer (chimioterapie, radioterapie, chimio-radio-terapie sau nicio terapie) care au participat la 53 de studii clinice controlate care implicau mai multe epoetine. Meta-analiza datelor privind supraviețuirea globală a generat o estimare punctuală a riscului relativ de 1,06 în favoarea pacienților din grupurile de control (ÎI 95%: 1,00; 1,12; 53 de studii și 13933 de pacienți), iar pentru pacienții cu cancer cărora li se administra chimioterapie, riscul relativ pentru supraviețuirea globală a fost de 1,04 (ÎI 95%: 0,97; 1,11; 38 de studii și 10441 de pacienți). De asemenea, meta-analizele au indicat în mod sistematic o creștere semnificativă a riscului relativ de evenimente tromboembolice la pacienții cu cancer cărora li s-a administrat eritropoetină umană recombinantă (vezi pct. 4.4).

A fost efectuat un studiu randomizat, cu design deschis, multicentric, la 2098 femei cu anemie și cu cancer mamar metastatic cărora li s-a administrat chimioterapie de primă linie sau de a doua linie. Acesta a fost un studiu de non-inferioritate conceput pentru a exclude o creștere de 15% a riscului de progresie a tumorii sau de deces la administrarea de epoetină alfa plus tratament standard comparativ cu tratamentul standard administrat în monoterapie. La termenul limită de colectare a datelor clinice, supraviețuirea mediană fără progresia bolii (SFP), conform evaluării de către investigator a progresiei bolii, a fost de 7,4 luni în fiecare grup de tratament (IR 1,09, ÎI 95%: 0,99; 1,20), ceea ce arată că obiectivul studiului nu a fost atins. Au existat semnificativ mai puțini pacienți cărora li s-au administrat transfuzii de masă eritrocitară în grupul cu epoetină alfa plus tratament standard (5,8% comparativ cu 11,4%); cu toate acestea, au existat semnificativ mai mulți pacienți cu evenimente vasculare trombotice în grupul cu epoetină alfa plus tratament standard (2,8% comparativ cu 1,4%). La momentul analizei finale, au fost raportate 1653 de decese. Supraviețuirea globală mediană în grupul cu epoetină alfa plus tratament standard a fost de 17,8 luni, comparativ cu 18,0 luni în grupul cu tratament standard administrat în monoterapie (IR 1,07, ÎI 95%: 0,97; 1,18). Durata mediană până la progresia bolii (DPP) pe baza unei boli progresive determinate de investigator (BP) a fost de 7,5 luni în grupul cu epoetină alfa plus tratament standard și 7,5 luni în grupul cu tratament standard (IR 1,099, ÎI 95%: 0,998; 1,210). DPP mediană pe baza BP determinate de un comitet independent de evaluare (CIE) a fost de 8,0 luni în grupul cu epoetină alfa plus tratament standard și 8,3 luni în grupul cu tratament standard (IR 1,033, ÎI 95%: 0,924; 1,156).

Program de pre-donare de sânge autolog

Efectul epoetinei alfa în facilitarea donării de sânge autolog la pacienții cu valori scăzute ale hematocritului ($\leq 39\%$ și fără anemie subiacentă din cauza deficitului de fier), programați pentru o intervenție chirurgicală ortopedică majoră, a fost evaluat în cadrul unui studiu în regim dublu-orb, controlat cu placebo, la care au participat 204 pacienți și în cadrul unui studiu în regim simplu-orb, controlat cu placebo, la care au participat 55 pacienți.

În cadrul studiului în regim dublu-orb, pacienților li s-a administrat tratament intravenos cu epoetină alfa 600 UI/kg sau placebo o dată pe zi, la interval de 3-4 zile, timp de 3 săptămâni (în total 6 doze). În medie, la pacienții cărora li s-a administrat tratament cu epoetină alfa, depozitele prelabile de unități de sânge au fost semnificativ mai multe (4,5 unități) comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo (3 unități).

În cadrul studiului de tip simplu-orb, pacienților li s-a administrat tratament intravenos cu epoetină alfa 300 UI/kg sau 600 UI/kg sau placebo o dată pe zi, la interval de 3-4 zile, timp de 3 săptămâni (în total 6 doze). La pacienții cărora li s-a administrat tratament cu epoetină alfa, depozitele prelabile de unități de sânge au fost semnificativ mai multe (epoetină alfa 300 UI/kg = 4,4 unități; epoetină alfa 600 UI/kg = 4,7 unități) comparativ cu pacienții la care s-a administrat placebo (2,9 unități).

Tratamentul cu epoetină alfa a redus riscul de expunere la sânge alogen cu 50% comparativ cu pacienții la care nu s-a administrat epoetină alfa.

Chirurgie ortopedică elective majoră

Efectul epoetinei alfa (300 UI/kg sau 100 UI/kg) asupra expunerii la transfuzii cu sânge alogen a fost evaluat în cadrul unui studiu clinic în regim dublu-orb, controlat cu placebo, la pacienți adulți fără deficit de fier, programați pentru o intervenție chirurgicală majoră la nivelul șoldului sau genunchiului. S-a administrat epoetină alfa pe cale subcutanată, timp de 10 zile înainte de intervenția chirurgicală, în ziua intervenției chirurgicale și timp de patru zile după intervenția chirurgicală. Pacienții au fost stratificați în funcție de valoarea inițială a hemoglobinei (≤ 10 g/dl, între > 10 și ≤ 13 g/dl și > 13 g/dl).

Epoetina alfa 300 UI/kg a redus semnificativ riscul de transfuzii cu sânge alogen la pacienții la care valoarea hemoglobinei înainte de tratament era cuprinsă între > 10 și ≤ 13 g/dl. Șaisprezece la sută dintre pacienții la care s-a administrat epoetină alfa 300 UI/kg, 23% dintre cei la care s-a administrat epoetină alfa 100 UI/kg și 45% dintre pacienții la care s-a administrat placebo au necesitat transfuzie.

Un studiu clinic în regim deschis, cu grupuri paralele, la subiecți adulți fără deficit de fier, cu valori ale hemoglobinei înainte de tratament cuprinse între ≥ 10 și ≤ 13 g/dl, care erau programați pentru a li se efectua o intervenție chirurgicală ortopedică majoră la nivelul șoldului sau genunchiului, a comparat epoetina alfa 300 UI/kg, administrată subcutanat, zilnic, timp de 10 zile înainte de intervenția chirurgicală, în ziua intervenției chirurgicale și timp de patru zile după intervenția chirurgicală, cu epoetina alfa 600 IU/kg, administrată subcutanat, o dată pe săptămână, timp de 3 săptămâni înainte de intervenția chirurgicală și în ziua intervenției chirurgicale.

Între momentul prealabil tratamentului și cel prealabil intervenției chirurgicale, creșterea medie a valorii hemoglobinei (1,44 g/dl) în grupul la care s-au administrat 600 UI/kg săptămânal a fost dublă față de cea observată în grupul la care s-au administrat 300 UI/kg zilnic (0,73 g/dl). Concentrațiile medii ale hemoglobinei au fost similare pentru cele două grupuri de tratament în întreaga perioadă postoperatorie.

Răspunsul eritropoietic observat în ambele grupuri de tratament a determinat frecvențe de transfuzie similare (16% în grupul cu 600 UI/kg săptămânal și 20% în grupul cu 300 UI/kg zilnic).

Tratamentul pacienților adulți cu SMD cu nivel de risc 1 scăzut sau intermediar

Un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, placebo-controlat, a evaluat eficacitatea și siguranța tratamentului cu epoetină alfa la subiecți adulți cu anemie, cu SMD cu nivel de risc 1 scăzut sau intermediar.

Subiecții au fost stratificați după nivelul seric de eritropoetină (sEPO) și primirea anterioară de transfuzii la momentul selecției. Caracteristicile de bază la momentul inițial pentru pacienții din stratul cu niveluri < 200 mU/ml sunt prezentate în tabelul de mai jos.

Caracteristicile la momentul inițial ale subiecților cu sEPO < 200 mU/ml la momentul selecției

Total (N) ^b	Randomizați	
	Epoetină alfa 85 ^a	Placebo 45
sEPO la selecție < 200 mU/ml (N)	71	39
Hemoglobină (g/l)		
N	71	39
Medie	92,1 (8,57)	92,1 (8,51)
Mediană	94,0	96,0
Interval	(71, 109)	(69, 105)
Î 95% pentru medie	(90,1, 94,1)	(89,3, 94,9)
Transfuzii anterioare		
N	71	39
Da	31 (43,7%)	17 (43,6%)

Caracteristicile la momentul inițial ale subiecților cu sEPO < 200 mU/ml la momentul selecției

Total (N) ^b	Randomizați	
	Epoetină alfa 85 ^a	Placebo 45
≤ 2 unități eritrocite	16 (51,6%)	9 (52,9%)
> 2 și ≤ 4 unități eritrocite	14 (45,2%)	8 (47,1%)
> 4 unități eritrocite	1 (3,2%)	0
Nu	40 (56,3%)	22 (56,4%)

^a pentru un subiect nu au existat date privind sEPO

^b în stratul ≥ 200 mU/ml au existat 13 subiecți în grupul tratat cu epoetină alfa și 6 subiecți în grupul tratat cu placebo

Răspunsul eritroid a fost definit în conformitate cu criteriile Grupului de lucru internațional (International Working Group, IWG) din 2006, ca o creștere a nivelului hemoglobinei ≥ 1,5 g/dl față de momentul inițial sau o reducere a unităților de eritrocite transfuzate cu un număr absolut de cel puțin 4 unități la fiecare 8 săptămâni, în comparație cu cele 8 săptămâni de dinaintea momentului inițial și o durată a răspunsului de cel puțin 8 săptămâni.

Răspunsul eritroid pe parcursul primelor 24 de săptămâni ale studiului s-a manifestat la 27/85 (31,8%) dintre subiecții din grupul tratat cu epoetină alfa, în comparație cu 2/45 (4,4%) dintre subiecții grupului tratat cu placebo ($p < 0,001$). Toți subiecții care au răspuns la tratament se găseau în stratul cu sEPO < 200 mU/ml la momentul selecției. În acest strat, 20/40 (50%) dintre subiecții care nu primiseră anterior transfuzii au manifestat un răspuns eritroid pe parcursul primelor 24 de săptămâni, în comparație cu 7/31 (22,6%) dintre subiecții care primiseră anterior transfuzii (doi subiecți care primiseră anterior transfuzii au atins obiectivul primar bazat pe reducerea unităților de eritrocite transfuzate cu un număr absolut de cel puțin 4 unități la fiecare 8 săptămâni, în comparație cu cele 8 săptămâni de dinaintea momentului inițial).

Durata mediană de la momentul inițial până la prima transfuzie a fost semnificativ statistic mai îndelungată în grupul tratat cu epoetină alfa, în comparație cu grupul tratat cu placebo (49 versus 37 zile; $p = 0,046$). După 4 săptămâni de tratament, durata până la prima transfuzie a crescut și mai mult în grupul tratat cu epoetină alfa (142 versus 50 de zile, $p = 0,007$). Procentul subiecților care au primit transfuzii din grupul tratat cu epoetină alfa a scăzut de la 51,8% în cele 8 săptămâni de dinaintea momentului inițial la 24,7% între săptămânile 16 și 24, în comparație cu grupul tratat cu placebo, care a avut o creștere a frecvenței transfuziilor de la 48,9% la 54,1% în aceleași perioade de timp.

Copii și adolescenți

Insuficiența renală cronică

Epoetina alfa a fost evaluată în cadrul unui studiu clinic în regim deschis, nerandomizat, cu interval de dozare deschis, cu durata de 52 săptămâni, la pacienți copii și adolescenți cu IRC, care efectuau hemodializă. Vârsta mediană a pacienților înrolați în studiu a fost de 11,6 ani (interval cuprins între 0,5 și 20,1 ani).

Epoetina alfa a fost administrată în doză de 75 UI/kg și săptămână, intravenos, în 2 sau 3 doze divizate după efectuarea dializei, crescute treptat cu câte 75 UI/kg și săptămână la intervale de 4 săptămâni (până la maximum 300 UI/kg și săptămână), pentru a se obține o creștere a concentrației de hemoglobină de 1 g/dl și lună. Intervalul concentrațiilor de hemoglobină dorite a fost cuprins între 9,6 și 11,2 g/dl. La un procent de optzeci și unu la sută dintre pacienți s-a obținut concentrația de hemoglobină. Valoarea mediană a timpului până la atingerea obiectivului a fost de 11 săptămâni, iar doza mediană în momentul atingerii obiectivului a fost de 150 UI/kg și săptămână. Dintre pacienții care au atins valoarea țintă, 90% utilizau o schemă de dozare de 3 ori pe săptămână.

După 52 săptămâni, 57% dintre pacienți au rămas în studiu, doza mediană administrată acestora fiind de 200 UI/kg și săptămână.

Datele clinice aferente administrării subcutanate la copii și adolescenți sunt limitate. În 5 studii de mică anvergură, necontrolate, cu design deschis (numărul de pacienți a variat între 9 și 22, N total = 72), epoetina alfa a fost administrată subcutanat la copii și adolescenți în doze inițiale cuprinse între 100 UI/kg și săptămână și 150 UI/kg și săptămână, cu posibilitatea măririi dozei până la 300 UI/kg și săptămână. În aceste studii, cei mai mulți pacienți se aflau în stadiul de pre-dializă (N = 44), 27 pacienți efectuau dializă peritoneală și 2 pacienți efectuau hemodializă, iar intervalul de vârstă a fost cuprins între 4 luni și 17 ani. În mod global, aceste studii au limitări metodologice, însă tratamentul a fost asociat cu tendințe pozitive către concentrații mai crescute ale hemoglobinei. Nu au fost raportate reacții adverse neașteptate (vezi pct. 4.2).

Anemie indusă de chimioterapie

Epoetina alfa 600 UI/kg (administrată intravenos sau subcutanat o dată pe săptămână) a fost evaluată în cadrul unui studiu randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo, cu durata de 16 săptămâni și în cadrul unui studiu randomizat, controlat, cu design deschis, cu durata de 20 săptămâni, efectuate la pacienți copii și adolescenți cu anemie cărora li s-a administrat chimioterapie mielosupresoare pentru tratarea diferitelor boli maligne non-mieloide ale copilăriei.

În cadrul studiului cu durata de 16 săptămâni (n = 222), la pacienții tratați cu epoetină alfa nu a existat niciun efect semnificativ din punct de vedere statistic în ceea ce privește scorurile la Inventarul pediatric privind calitatea vieții sau la Modulul privind cancerul, raportate de pacient sau de părinte, comparativ cu placebo (criteriul final principal de evaluare a eficacității). În plus, nu au existat diferențe statistice în ceea ce privește proporțiile de pacienți care au necesitat transfuzii de masă eritrocitară, între grupul cu epoetină alfa și grupul cu placebo.

În cadrul studiului cu durata de 20 săptămâni (n = 225) nu s-au observat diferențe semnificative în ceea ce privește criteriul final principal de evaluare a eficacității, adică proporția de pacienți care au necesitat o transfuzie de masă eritrocitară după Ziua 28 (62% dintre pacienții din grupul cu epoetină alfa comparativ cu 69% dintre pacienții din grupul cu tratament standard).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După injecția subcutanată, concentrațiile serice ale epoetinei alfa ating concentrația maximă într-un interval cuprins între 12 și 18 ore de la administrarea dozei. Nu a existat acumulare după administrarea subcutanată de doze multiple de 600 UI/kg săptămânal.

La subiecții sănătoși, biodisponibilitatea absolută a epoetinei alfa injectată subcutanat este de aproximativ 20%.

Distribuție

Volumul mediu de distribuție a fost de 49,3 ml/kg după administrarea intravenoasă de doze de 50 și 100 UI/kg la subiecți sănătoși. În urma administrării intravenoase de epoetină alfa la subiecți cu insuficiență renală cronică, volumul de distribuție a fost cuprins între 57 și 107 ml/kg după administrarea unei doze unice (12 UI/kg) și, respectiv, până la 42–64 ml/kg după administrarea de doze multiple (48–192 UI/kg). Ca urmare, volumul de distribuție este ușor mai mare comparativ cu spațiul plasmatic.

Eliminare

Timpul de înjumătățire al epoetinei alfa după administrarea intravenoasă a unor doze multiple este de aproximativ 4 ore la subiecți sănătoși.

Timpul de înjumătățire în cazul administrării subcutanate este estimat a fi de aproximativ 24 ore la subiecți sănătoși.

Valorile medii CL/F pentru schemele terapeutice de 150 UI/kg de 3 ori pe săptămână și 40000 UI o dată pe săptămână au fost de 31,2 și, respectiv, de 12,6 ml/oră și kg. Valorile medii CL/F pentru

schemele terapeutice de 150 UI/kg de 3 ori pe săptămână și 40000 UI o dată pe săptămână la pacienții cu anemie și cancer au fost de 45,8 și, respectiv, de 11,3 ml/oră și kg. La majoritatea pacienților cu anemie și cancer cărora li s-au administrat cicluri de chimioterapie, valoarea CL/F a fost mai mică după administrarea de doze subcutanate de 40000 UI o dată pe săptămână și de 150 UI/kg, de 3 ori pe săptămână, comparativ cu valorile observate la subiecți sănătoși.

Linearitate/Non-linearitate

La subiecții sănătoși, s-a observat o creștere proporțională cu doza a concentrațiilor serice de epoetină alfa după administrarea intravenoasă de 150 și 300 UI/kg, de 3 ori pe săptămână. Administrarea subcutanată a unor doze unice de epoetină alfa de 300 UI/kg până la 2400 UI/kg a evidențiat o relație lineară între C_{max} medie și doză și între ASC medie și doză. La subiecții sănătoși s-a observat o relație inversă între clearance-ul aparent și doză.

În studii de explorare a extinderii intervalului de dozare (40000 UI o dată pe săptămână și 80000, 100000 și 120000 UI de două ori pe săptămână), s-a observat o relație lineară dar neproporțională cu doza între C_{max} medie și doză și între ASC medie și doză la starea de echilibru.

Relații farmacocinetice/farmacodinamice

Epoetina alfa prezintă un efect legat de doză asupra parametrilor hematologici, care este independent de calea de administrare.

Copii și adolescenți

S-a raportat un timp de înjumătățire de aproximativ 6,2 până la 8,7 ore la subiecții copii și adolescenți cu insuficiență renală cronică, în urma administrării intravenoase de doze multiple de epoetină alfa. Profilul farmacocinetic al epoetinei alfa la copii și adolescenți pare a fi similar cu cel de la adulți.

Datele de farmacocinetică la nou-născuți sunt limitate.

Un studiu efectuat la 7 nou-născuți prematuri, cu greutate foarte scăzută la naștere, și la 10 adulți sănătoși cărora li s-a administrat eritropoetină i.v. a sugerat că volumul de distribuție a fost de aproximativ 1,5 până la 2 ori mai mare la nou-născuții prematuri decât la adulții sănătoși, iar clearance-ul a fost de aproximativ 3 ori mai mare la nou-născuții prematuri decât la adulții sănătoși.

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală cronică, timpul de înjumătățire al epoetinei alfa administrată pe cale intravenoasă este ușor prelungit, de aproximativ 5 ore, comparativ cu subiecții sănătoși.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studii toxicologice cu doze repetate, efectuate la câini și șobolani, dar nu la maimuțe, tratamentul cu epoetină alfa a fost asociat cu fibroza subclinică a măduvei osoase. Fibroza măduvei osoase este o complicație cunoscută a insuficienței renale cronice la om și poate fi legată de hiperparatiroidismul secundar sau de factori necunoscuți. Incidența fibrozei măduvei osoase nu a fost crescută într-un studiu la pacienți hemodializați care au fost tratați cu epoetină alfa timp de 3 ani, comparativ cu grupul corespunzător de control al pacienților dializați care nu au fost tratați cu epoetină alfa.

Epoetina alfa nu induce mutații genetice bacteriene (testul Ames), aberații cromozomiale pe celule de mamifere, la nivelul micronucleilor la șoarece sau mutații genice la locusul HGPRT.

Nu s-au efectuat studii de carcinogenitate pe termen lung. Raportări contradictorii în literatură, bazate pe constatările *in vitro* pe probe de tumori umane, sugerează faptul că eritropoetinele pot juca un rol de proliferatori tumorali. Semnificația acestei constatări este incertă în situații clinice.

În culturile de celule de măduvă osoasă umană, epoetina alfa stimulează în mod specific eritropoeza și nu afectează leucopoeza. Nu au putut fi detectate acțiuni citotoxice ale epoetinei alfa asupra celulelor de măduvă osoasă.

În studiile efectuate la animale, s-a demonstrat că epoetina alfa scade greutatea corporală fetală, întârzie osificarea și crește mortalitatea fetală când se administrează în doze săptămânale de aproximativ 20 ori mai mari decât doza săptămânală recomandată la oameni. Se consideră că aceste modificări sunt consecința unei reduceri a creșterii ponderale materne, iar semnificația acestora la om este necunoscută în cazul administrării de doze cu valori terapeutice.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat
Fosfat disodic dihidrat
Clorură de sodiu
Glicină
Polisorbat 80
Apă pentru preparate injectabile
Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra și transporta la frigider (2°C până la 8°C). Această temperatură trebuie strict menținută până în momentul administrării medicamentului la pacient.

În scopul utilizării în ambulator, medicamentul poate fi scos din frigider, fără a fi pus la loc, pentru o perioadă de maximum 3 zile, la o temperatură care să nu depășească 25°C. Medicamentul trebuie aruncat dacă nu a fost utilizat până la sfârșitul acestei perioade.

A nu se congela sau agita.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Seringi preumplute (sticlă tip I), cu sau fără apărătoare de siguranță pentru ac, prevăzute cu piston (cauciuc acoperit cu teflon), sigilate într-un blister.

Epoetin alfa HEXAL 1000 UI/0,5 ml soluție injectabilă în seringă preumplută

Fiecare seringă preumplută conține 0,5 ml de soluție.

Cutii cu 1 sau 6 seringi.

Epoetin alfa HEXAL 2000 UI/1 ml soluție injectabilă în seringă preumplută

Fiecare seringă preumplută conține 1 ml de soluție.

Cutii cu 1 sau 6 seringi.

Epoetin alfa HEXAL 3000 UI/0,3 ml soluție injectabilă în seringă preumplută

Fiecare seringă preumplută conține 0,3 ml de soluție.

Cutii cu 1 sau 6 seringi.

Epoetin alfa HEXAL 4000 UI/0,4 ml soluție injectabilă în seringă preumplută
Fiecare seringă preumplută conține 0,4 ml de soluție.
Cutii cu 1 sau 6 seringi.

Epoetin alfa HEXAL 5000 UI/0,5 ml soluție injectabilă în seringă preumplută
Fiecare seringă preumplută conține 0,5 ml de soluție.
Cutii cu 1 sau 6 seringi.

Epoetin alfa HEXAL 6000 UI/0,6 ml soluție injectabilă în seringă preumplută
Fiecare seringă preumplută conține 0,6 ml de soluție.
Cutii cu 1 sau 6 seringi.

Epoetin alfa HEXAL 7000 UI/0,7 ml soluție injectabilă în seringă preumplută
Fiecare seringă preumplută conține 0,7 ml de soluție.
Cutii cu 1 sau 6 seringi.

Epoetin alfa HEXAL 8000 UI/0,8 ml soluție injectabilă în seringă preumplută
Fiecare seringă preumplută conține 0,8 ml de soluție.
Cutii cu 1 sau 6 seringi.

Epoetin alfa HEXAL 9000 UI/0,9 ml soluție injectabilă în seringă preumplută
Fiecare seringă preumplută conține 0,9 ml de soluție.
Cutii cu 1 sau 6 seringi.

Epoetin alfa HEXAL 10000 UI/1 ml soluție injectabilă în seringă preumplută
Fiecare seringă preumplută conține 1 ml de soluție.
Cutii cu 1 sau 6 seringi.

Epoetin alfa HEXAL 20000 UI/0,5 ml soluție injectabilă în seringă preumplută
Fiecare seringă preumplută conține 0,5 ml de soluție.
Cutii cu 1, 4 sau 6 seringi.

Epoetin alfa HEXAL 30000 UI/0,75 ml soluție injectabilă în seringă preumplută
Fiecare seringă preumplută conține 0,75 ml de soluție.
Cutii cu 1, 4 sau 6 seringi.

Epoetin alfa HEXAL 40000 UI/1 ml soluție injectabilă în seringă preumplută
Fiecare seringă preumplută conține 1 ml de soluție.
Cutii cu 1, 4 sau 6 seringi.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Epoetin alfa HEXAL nu trebuie folosit și trebuie eliminat

- dacă lichidul este colorat sau se observă particule care plutesc în acesta.
- dacă sigiliul este distrus.
- dacă se cunoaște sau se presupune faptul că soluția ar fi putut fi congelată din greșeală, sau
- dacă a existat o defecțiune a frigiderului.

Seringile preumplute sunt gata pentru utilizare (vezi pct. 4.2). Seringa preumplută nu trebuie agitată. Seringile sunt marcate cu gradații circulare pentru a permite utilizarea parțială, dacă este necesar. Fiecare inel gradat corespunde unui volum de 0,1 ml. Medicamentul este numai de unică folosință. Luați numai o singură doză de Epoetin alfa HEXAL din fiecare seringă, aruncând soluția nedorită înaintea injectării.

Utilizarea seringii preumplute cu apărătoare de siguranță pentru ac

Apărătoarea de siguranță pentru ac acoperă acul după injectare, pentru a preveni leziunile prin înțeparea cu acul. Aceasta nu afectează funcționarea normală a seringii. Apăsăți pistonul încet, uniform, până când s-a administrat întreaga doză și pistonul nu mai poate fi apăsător. În timp ce mențineți pistonul apăsat, scoateți seringă din pacient. Apărătoarea de siguranță pentru ac va acoperi acul când se eliberează pistonul.

Utilizarea seringii preumplute fără apărătoare de siguranță pentru ac

Administrați doza conform protocolului standard.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Hexal AG
Industriestr. 25
D-83607 Holzkirchen
Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Epoetin alfa HEXAL 1000 UI/0,5 ml soluție injectabilă în seringă preumplută

EU/1/07/411/001

EU/1/07/411/002

EU/1/07/411/027

EU/1/07/411/028

Epoetin alfa HEXAL 2000 UI/1 ml soluție injectabilă în seringă preumplută

EU/1/07/411/003

EU/1/07/411/004

EU/1/07/411/029

EU/1/07/411/030

Epoetin alfa HEXAL 3000 UI/0,3 ml soluție injectabilă în seringă preumplută

EU/1/07/411/005

EU/1/07/411/006

EU/1/07/411/031

EU/1/07/411/032

Epoetin alfa HEXAL 4000 UI/0,4 ml soluție injectabilă în seringă preumplută

EU/1/07/411/007

EU/1/07/411/008

EU/1/07/411/033

EU/1/07/411/034

Epoetin alfa HEXAL 5000 UI/0,5 ml soluție injectabilă în seringă preumplută

EU/1/07/411/009

EU/1/07/411/010

EU/1/07/411/035

EU/1/07/411/036

Epoetin alfa HEXAL 6000 UI/0,6 ml soluție injectabilă în seringă preumplută
EU/1/07/411/011
EU/1/07/411/012
EU/1/07/411/037
EU/1/07/411/038

Epoetin alfa HEXAL 7000 UI/0,7 ml soluție injectabilă în seringă preumplută
EU/1/07/411/017
EU/1/07/411/018
EU/1/07/411/039
EU/1/07/411/040

Epoetin alfa HEXAL 8000 UI/0,8 ml soluție injectabilă în seringă preumplută
EU/1/07/411/013
EU/1/07/411/014
EU/1/07/411/041
EU/1/07/411/042

Epoetin alfa HEXAL 9000 UI/0,9 ml soluție injectabilă în seringă preumplută
EU/1/07/411/019
EU/1/07/411/020
EU/1/07/411/043
EU/1/07/411/044

Epoetin alfa HEXAL 10000 UI/1 ml soluție injectabilă în seringă preumplută
EU/1/07/411/015
EU/1/07/411/016
EU/1/07/411/045
EU/1/07/411/046

Epoetin alfa HEXAL 20000 UI/0,5 ml soluție injectabilă în seringă preumplută
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 30000 UI/0,75 ml soluție injectabilă în seringă preumplută
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 40000 UI/1 ml soluție injectabilă în seringă preumplută
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. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 28 august 2007

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 18 iunie 2012

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXA II

- A. FABRICANȚII SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL
RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE
PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI
EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

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

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6336 Langkampfen
Austria

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2. al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Epoetin alfa HEXAL 1000 UI/0,5 ml soluție injectabilă în seringă preumplută

Epoetină alfa

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

1 seringă preumplută a 0,5 ml conține epoetină alfa 1000 unități internaționale (UI) echivalent a 8,4 micrograme.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat, fosfat disodic dihidrat, clorură de sodiu, glicină, polisorbit 80, acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului), hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului), apă pentru preparate injectabile.

Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă în seringă preumplută.

1 seringă preumplută a 0,5 ml

6 seringi preumplute a câte 0,5 ml

1 seringă preumplută a 0,5 ml cu apărătoare de siguranță pentru ac

6 seringi preumplute a câte 0,5 ml cu apărătoare de siguranță pentru ac

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată și intravenoasă.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

A nu se agita.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra și transporta la frigider (2°C-8°C).

A nu se congela.

A se păstra seringă preumplută în cutie, pentru a fi protejată de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/411/001

EU/1/07/411/002

EU/1/07/411/027

EU/1/07/411/028

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Epoetin alfa HEXAL 1000 UI/0,5 ml

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:

SN:

NN:

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA/SERINGĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Epoetin alfa HEXAL 1000 UI/0,5 ml injecție

Epoetină alfa
i.v./s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Epoetin alfa HEXAL 2000 UI/1 ml soluție injectabilă în seringă preumplută

Epoetină alfa

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

1 seringă preumplută a 1 ml conține epoetină alfa 2000 unități internaționale (UI) echivalent a 16,8 micrograme.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat, fosfat disodic dihidrat, clorură de sodiu, glicină, polisorbitat 80, acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului), hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului), apă pentru preparate injectabile.

Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă în seringă preumplută.

1 seringă preumplută a 1 ml

6 seringi preumplute a câte 1 ml

1 seringă preumplută a 1 ml cu apărătoare de siguranță pentru ac

6 seringi preumplute a câte 1 ml cu apărătoare de siguranță pentru ac

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată și intravenoasă.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

A nu se agita.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra și transporta la frigider (2°C-8°C).

A nu se congela.

A se păstra seringă preumplută în cutie, pentru a fi protejată de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/411/003

EU/1/07/411/004

EU/1/07/411/029

EU/1/07/411/030

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Epoetin alfa HEXAL 2000 UI/1 ml

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:

SN:

NN:

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA/SERINGĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Epoetin alfa HEXAL 2000 UI/1 ml injecție

Epoetină alfa
i.v./s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Epoetin alfa HEXAL 3000 UI/0,3 ml soluție injectabilă în seringă preumplută

Epoetină alfa

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

1 seringă preumplută a 0,3 ml conține epoetină alfa 3000 unități internaționale (UI) echivalent a 25,2 micrograme.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat, fosfat disodic dihidrat, clorură de sodiu, glicină, polisorbitat 80, acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului), hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului), apă pentru preparate injectabile.

Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă în seringă preumplută.

1 seringă preumplută a 0,3 ml

6 seringi preumplute a câte 0,3 ml

1 seringă preumplută a 0,3 ml cu apărătoare de siguranță pentru ac

6 seringi preumplute a câte 0,3 ml cu apărătoare de siguranță pentru ac

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată și intravenoasă.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

A nu se agita.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra și transporta la frigider (2°C-8°C).

A nu se congela.

A se păstra seringă preumplută în cutie, pentru a fi protejată de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/411/005

EU/1/07/411/006

EU/1/07/411/031

EU/1/07/411/032

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Epoetin alfa HEXAL 3000 UI/0,3 ml

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:

SN:

NN:

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA/SERINGĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Epoetin alfa HEXAL 3000 UI/0,3 ml injecție

Epoetină alfa
i.v./s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Epoetin alfa HEXAL 4000 UI/0,4 ml soluție injectabilă în seringă preumplută

Epoetină alfa

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

1 seringă preumplută a 0,4 ml conține epoetină alfa 4000 unități internaționale (UI) echivalent a 33,6 micrograme.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat, fosfat disodic dihidrat, clorură de sodiu, glicină, polisorbit 80, acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului), hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului), apă pentru preparate injectabile.

Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă în seringă preumplută.

1 seringă preumplută a 0,4 ml

6 seringi preumplute a câte 0,4 ml

1 seringă preumplută a 0,4 ml cu apărătoare de siguranță pentru ac

6 seringi preumplute a câte 0,4 ml cu apărătoare de siguranță pentru ac

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată și intravenoasă.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

A nu se agita.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra și transporta la frigider (2°C-8°C).

A nu se congela.

A se păstra seringă preumplută în cutie, pentru a fi protejată de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/411/007

EU/1/07/411/008

EU/1/07/411/033

EU/1/07/411/034

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Epoetin alfa HEXAL 4000 UI/0,4 ml

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:

SN:

NN:

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA/SERINGĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Epoetin alfa HEXAL 4000 UI/0,4 ml injecție

Epoetină alfa
i.v./s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Epoetin alfa HEXAL 5000 UI/0,5 ml soluție injectabilă în seringă preumplută

Epoetină alfa

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

1 seringă preumplută a 0,5 ml conține epoetină alfa 5000 unități internaționale (UI) echivalent a 42,0 micrograme.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat, fosfat disodic dihidrat, clorură de sodiu, glicină, polisorbit 80, acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului), hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului), apă pentru preparate injectabile.

Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă în seringă preumplută.

1 seringă preumplută a 0,5 ml

6 seringi preumplute a câte 0,5 ml

1 seringă preumplută a 0,5 ml cu apărătoare de siguranță pentru ac

6 seringi preumplute a câte 0,5 ml cu apărătoare de siguranță pentru ac

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată și intravenoasă.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

A nu se agita.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra și transporta la frigider (2°C-8°C).

A nu se congela.

A se păstra seringă preumplută în cutie, pentru a fi protejată de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/411/009

EU/1/07/411/010

EU/1/07/411/035

EU/1/07/411/036

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Epoetin alfa HEXAL 5000 UI/0,5 ml

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:

SN:

NN:

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA/SERINGĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Epoetin alfa HEXAL 5000 UI/0,5 ml injecție

Epoetină alfa
i.v./s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Epoetin alfa HEXAL 6000 UI/0,6 ml soluție injectabilă în seringă preumplută

Epoetină alfa

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

1 seringă preumplută a 0,6 ml conține epoetină alfa 6000 unități internaționale (UI) echivalent a 50,4 micrograme.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat, fosfat disodic dihidrat, clorură de sodiu, glicină, polisorbit 80, acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului), hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului), apă pentru preparate injectabile.

Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă în seringă preumplută.

1 seringă preumplută a 0,6 ml

6 seringi preumplute a câte 0,6 ml

1 seringă preumplută a 0,6 ml cu apărătoare de siguranță pentru ac

6 seringi preumplute a câte 0,6 ml cu apărătoare de siguranță pentru ac

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată și intravenoasă.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

A nu se agita.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra și transporta la frigider (2°C-8°C).

A nu se congela.

A se păstra seringa preumplută în cutie, pentru a fi protejată de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/411/011

EU/1/07/411/012

EU/1/07/411/037

EU/1/07/411/038

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Epoetin alfa HEXAL 6000 UI/0,6 ml

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:

SN:

NN:

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA/SERINGĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Epoetin alfa HEXAL 6000 UI/0,6 ml injecție

Epoetină alfa
i.v./s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Epoetin alfa HEXAL 7000 UI/0,7 ml soluție injectabilă în seringă preumplută

Epoetină alfa

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

1 seringă preumplută a 0,7 ml conține epoetină alfa 7000 unități internaționale (UI) echivalent a 58,8 micrograme.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat, fosfat disodic dihidrat, clorură de sodiu, glicină, polisorbitat 80, acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului), hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului), apă pentru preparate injectabile.

Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă în seringă preumplută.

1 seringă preumplută a 0,7 ml

6 seringi preumplute a câte 0,7 ml

1 seringă preumplută a 0,7 ml cu apărătoare de siguranță pentru ac

6 seringi preumplute a câte 0,7 ml cu apărătoare de siguranță pentru ac

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată și intravenoasă.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

A nu se agita.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra și transporta la frigider (2°C-8°C).

A nu se congela.

A se păstra seringa preumplută în cutie, pentru a fi protejată de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/411/017

EU/1/07/411/018

EU/1/07/411/039

EU/1/07/411/040

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Epoetin alfa HEXAL 7000 UI/0,7 ml

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:

SN:

NN:

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA/SERINGĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Epoetin alfa HEXAL 7000 UI/0,7 ml injecție

Epoetină alfa
i.v./s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Epoetin alfa HEXAL 8000 UI/0,8 ml soluție injectabilă în seringă preumplută

Epoetină alfa

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

1 seringă preumplută a 0,8 ml conține epoetină alfa 8000 unități internaționale (UI) echivalent a 67,2 micrograme.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat, fosfat disodic dihidrat, clorură de sodiu, glicină, polisorbit 80, acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului), hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului), apă pentru preparate injectabile.

Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă în seringă preumplută.

1 seringă preumplută a 0,8 ml

6 seringi preumplute a câte 0,8 ml

1 seringă preumplută a 0,8 ml cu apărătoare de siguranță pentru ac

6 seringi preumplute a câte 0,8 ml cu apărătoare de siguranță pentru ac

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată și intravenoasă.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

A nu se agita.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra și transporta la frigider (2°C-8°C).

A nu se congela.

A se păstra seringă preumplută în cutie, pentru a fi protejată de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/411/013

EU/1/07/411/014

EU/1/07/411/041

EU/1/07/411/042

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Epoetin alfa HEXAL 8000 UI/0,8 ml

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:

SN:

NN:

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA/SERINGĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Epoetin alfa HEXAL 8000 UI/0,8 ml injecție

Epoetină alfa
i.v./s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Epoetin alfa HEXAL 9000 UI/0,9 ml soluție injectabilă în seringă preumplută

Epoetină alfa

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

1 seringă preumplută a 0,9 ml conține epoetină alfa 9000 unități internaționale (UI) echivalent a 75,6 micrograme.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat, fosfat disodic dihidrat, clorură de sodiu, glicină, polisorbitat 80, acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului), hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului), apă pentru preparate injectabile.

Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă în seringă preumplută.

1 seringă preumplută a 0,9 ml

6 seringi preumplute a câte 0,9 ml

1 seringă preumplută a 0,9 ml cu apărătoare de siguranță pentru ac

6 seringi preumplute a câte 0,9 ml cu apărătoare de siguranță pentru ac

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată și intravenoasă.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

A nu se agita.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra și transporta la frigider (2°C-8°C).

A nu se congela.

A se păstra seringa preumplută în cutie, pentru a fi protejată de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/411/019

EU/1/07/411/020

EU/1/07/411/043

EU/1/07/411/044

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Epoetin alfa HEXAL 9000 UI/0,9 ml

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:

SN:

NN:

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA/SERINGĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Epoetin alfa HEXAL 9000 UI/0,9 ml injecție

Epoetină alfa
i.v./s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Epoetin alfa HEXAL 10000 UI/1 ml soluție injectabilă în seringă preumplută

Epoetină alfa

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

1 seringă preumplută a 1 ml conține epoetină alfa 10000 unități internaționale (UI) echivalent a 84,0 micrograme.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat, fosfat disodic dihidrat, clorură de sodiu, glicină, polisorbitat 80, acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului), hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului), apă pentru preparate injectabile.

Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă în seringă preumplută.

1 seringă preumplută a 1 ml

6 seringi preumplute a câte 1 ml

1 seringă preumplută a 1 ml cu apărătoare de siguranță pentru ac

6 seringi preumplute a câte 1 ml cu apărătoare de siguranță pentru ac

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată și intravenoasă.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

A nu se agita.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra și transporta la frigider (2°C-8°C).

A nu se congela.

A se păstra seringă preumplută în cutie, pentru a fi protejată de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/411/015

EU/1/07/411/016

EU/1/07/411/045

EU/1/07/411/046

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Epoetin alfa HEXAL 10000 UI/1 ml

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:

SN:

NN:

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA/SERINGĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Epoetin alfa HEXAL 10000 UI/1 ml injecție

Epoetină alfa
i.v./s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Epoetin alfa HEXAL 20000 UI/0,5 ml soluție injectabilă în seringă preumplută

Epoetină alfa

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

1 seringă preumplută a 0,5 ml conține epoetină alfa 20000 unități internaționale (UI) echivalent a 168,0 micrograme.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat, fosfat disodic dihidrat, clorură de sodiu, glicină, polisorbitat 80, acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului), hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului), apă pentru preparate injectabile.

Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă în seringă preumplută.

1 seringă preumplută a 0,5 ml

6 seringi preumplute a câte 0,5 ml

1 seringă preumplută a 0,5 ml cu apărătoare de siguranță pentru ac

4 seringi preumplute a câte 0,5 ml cu apărătoare de siguranță pentru ac

6 seringi preumplute a câte 0,5 ml cu apărătoare de siguranță pentru ac

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată și intravenoasă.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

A nu se agita.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra și transporta la frigider (2°C-8°C).

A nu se congela.

A se păstra seringă preumplută în cutie, pentru a fi protejată de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Epoetin alfa HEXAL 20000 UI/0,5 ml

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA/SERINGĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Epoetin alfa HEXAL 20000 UI/0,5 ml injecție

Epoetină alfa
i.v./s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Epoetin alfa HEXAL 30000 UI/0,75 ml soluție injectabilă în seringă preumplută
Epoetină alfa

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

1 seringă preumplută a 0,75 ml conține epoetină alfa 30000 unități internaționale (UI) echivalent a 252,0 micrograme.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat, fosfat disodic dihidrat, clorură de sodiu, glicină, polisorbitat 80, acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului), hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului), apă pentru preparate injectabile.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă în seringă preumplută.

1 seringă preumplută a 0,75 ml

6 seringi preumplute a câte 0,75 ml

1 seringă preumplută a 0,75 ml cu apărătoare de siguranță pentru ac

4 seringi preumplute a câte 0,75 ml cu apărătoare de siguranță pentru ac

6 seringi preumplute a câte 0,75 ml cu apărătoare de siguranță pentru ac

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată și intravenoasă.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

A nu se agita.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra și transporta la frigider (2°C-8°C).
A nu se congela.

A se păstra seringa preumplută în cutie, pentru a fi protejată de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Epoetin alfa HEXAL 30000 UI/0,75 ml

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA/SERINGĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Epoetin alfa HEXAL 30000 UI/0,75 ml injecție

Epoetină alfa
i.v./s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Epoetin alfa HEXAL 40000 UI/1 ml soluție injectabilă în seringă preumplută

Epoetină alfa

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

1 seringă preumplută a 1 ml conține epoetină alfa 40000 unități internaționale (UI) echivalent a 336,0 micrograme.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat, fosfat disodic dihidrat, clorură de sodiu, glicină, polisorbitat 80, acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului), hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului), apă pentru preparate injectabile.

Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă în seringă preumplută.

1 seringă preumplută a 1 ml

6 seringi preumplute a câte 1 ml

1 seringă preumplută a 1 ml cu apărătoare de siguranță pentru ac

4 seringi preumplute a câte 1 ml cu apărătoare de siguranță pentru ac

6 seringi preumplute a câte 1 ml cu apărătoare de siguranță pentru ac

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată și intravenoasă.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

A nu se agita.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra și transporta la frigider (2°C-8°C).

A nu se congela.

A se păstra seringa preumplută în cutie, pentru a fi protejată de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Epoetin alfa HEXAL 40000 UI/1 ml

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:

SN:

NN:

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA/SERINGĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Epoetin alfa HEXAL 40000 UI/1 ml injecție

Epoetină alfa
i.v./s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Epoetin alfa HEXAL 1000 UI/0,5 ml soluție injectabilă în seringă preumplută

Epoetin alfa HEXAL 2000 UI/1 ml soluție injectabilă în seringă preumplută

Epoetin alfa HEXAL 3000 UI/0,3 ml soluție injectabilă în seringă preumplută

Epoetin alfa HEXAL 4000 UI/0,4 ml soluție injectabilă în seringă preumplută

Epoetin alfa HEXAL 5000 UI/0,5 ml soluție injectabilă în seringă preumplută

Epoetin alfa HEXAL 6000 UI/0,6 ml soluție injectabilă în seringă preumplută

Epoetin alfa HEXAL 7000 UI/0,7 ml soluție injectabilă în seringă preumplută

Epoetin alfa HEXAL 8000 UI/0,8 ml soluție injectabilă în seringă preumplută

Epoetin alfa HEXAL 9000 UI/0,9 ml soluție injectabilă în seringă preumplută

Epoetin alfa HEXAL 10000 UI/1 ml soluție injectabilă în seringă preumplută

Epoetin alfa HEXAL 20000 UI/0,5 ml soluție injectabilă în seringă preumplută

Epoetin alfa HEXAL 30000 UI/0,75 ml soluție injectabilă în seringă preumplută

Epoetin alfa HEXAL 40000 UI/1 ml soluție injectabilă în seringă preumplută

Epoetină alfa

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Epoetin alfa HEXAL și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Epoetin alfa HEXAL
3. Cum să utilizați Epoetin alfa HEXAL
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Epoetin alfa HEXAL
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Epoetin alfa HEXAL și pentru ce se utilizează

Epoetin alfa HEXAL conține substanța activă epoetină alfa, o proteină care stimulează măduva osoasă pentru a produce mai multe globule roșii sanguine care transportă hemoglobina (o substanță care transportă oxigenul). Epoetina alfa este o copie a proteinei umane eritropoetină (e-ri-tro-po-e-ti-nă) și acționează exact în același mod.

Epoetin alfa HEXAL este utilizat pentru tratamentul anemiei simptomatice provocată de o afecțiune renală:

- la copii care efectuează ședințe de hemodializă
- la adulți care efectuează ședințe de hemodializă sau de dializă peritoneală
- la adulți cu anemie simptomatică severă, care nu efectuează încă dializă

În cazul în care aveți o afecțiune renală, este posibil să aveți un număr mic de globule roșii sanguine, dacă rinichiul dumneavoastră nu produce destulă eritropoetină (necesară pentru producerea globulelor roșii). Epoetin alfa HEXAL este prescris pentru a stimula măduva osoasă să producă mai multe globule roșii sanguine.

Epoetin alfa HEXAL este utilizat pentru tratamentul anemiei la adulții cărora li se administrează chimioterapie pentru tumori solide, limfoame maligne sau mielom multiplu (un cancer al sângelui) și care pot avea nevoie de transfuzii de sânge. Epoetin alfa HEXAL poate reduce necesarul de transfuzii de sânge la acești pacienți.

Epoetin alfa HEXAL este utilizat la adulți cu anemie moderată care își donează o parte din propriul sânge înaintea unei intervenții chirurgicale, astfel încât acesta să li se poată administra înapoi în timpul și după intervenția chirurgicală. Deoarece Epoetin alfa HEXAL stimulează producerea de globule roșii sanguine, medicii pot recolta mai mult sânge de la acești pacienți.

Epoetin alfa HEXAL este utilizat la adulți cu anemie moderată la care urmează să se efectueze intervenții chirurgicale ortopedice majore (de exemplu în intervenții pentru proteze de șold sau genunchi) pentru a reduce necesarul posibil de transfuzii de sânge.

Epoetin alfa HEXAL este utilizat pentru tratamentul anemiei la adulții cu o tulburare în măduva osoasă, care provoacă o perturbare severă în producerea de celule din sânge (sindroame mielodisplazice). Epoetin alfa HEXAL poate reduce necesitatea de a primi transfuzii de sânge.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Epoetin alfa HEXAL

Nu utilizați Epoetin alfa HEXAL:

- **dacă sunteți alergic** la epoetină alfa sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).
- **dacă ați fost diagnosticat cu aplazia pură a seriei eritrocitare** (măduva osoasă nu poate produce suficiente globule roșii sanguine) după tratamentul anterior cu orice medicament care stimulează producerea de globule roșii sanguine (incluzând Epoetin alfa HEXAL). Vezi pct. 4.
- **dacă aveți tensiune arterială crescută**, care nu este controlată adecvat cu medicamente.
- pentru stimularea producției de globule roșii sanguine (astfel încât medicii să vă poată recolta mai mult sânge) **dacă nu vi se pot efectua transfuzii cu propriul sânge** în timpul sau după intervenția chirurgicală.
- **dacă sunteți programat pentru o intervenție chirurgicală majoră elective** (de exemplu, operații de șold sau genunchi) și:
 - aveți o boală severă de inimă
 - aveți tulburări severe ale venelor și arterelor
 - ați avut recent infarct miocardic sau un accident vascular cerebral
 - nu puteți lua medicamente pentru „subțierea” sângelui

Este posibil ca Epoetin alfa HEXAL să nu fie adecvat pentru dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră. Unele persoane au nevoie de medicamente pentru a reduce riscul formării cheagurilor de sânge în timpul tratamentului cu Epoetin alfa HEXAL. **Dacă nu puteți folosi medicamente care previn formarea cheagurilor de sânge, nu trebuie să vi se administreze Epoetin alfa HEXAL.**

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Epoetin alfa HEXAL, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Epoetin alfa HEXAL și alte produse care stimulează producerea de globule roșii în sânge pot crește riscul de apariție a cheagurilor de sânge la toți pacienții. Acest risc poate fi mai crescut dacă prezentați alți factori de risc pentru apariția cheagurilor de sânge (*de exemplu, dacă ați avut un cheag de sânge în trecut sau dacă sunteți supraponderal, aveți diabet zaharat sau sunteți imobilizat la pat din cauza unei intervenții chirurgicale sau unei boli*). Vă rugăm să discutați cu medicul dumneavoastră despre oricare dintre aceste situații. Medicul dumneavoastră vă poate ajuta să decideți dacă Epoetin alfa HEXAL este adecvat pentru dumneavoastră.

Este important să spuneți medicului dumneavoastră dacă oricare dintre situațiile următoare sunt valabile în cazul dumneavoastră. Este încă posibil să utilizați Epoetin alfa HEXAL, dar discutați mai întâi cu medicul dumneavoastră despre acest lucru.

Dacă știți că aveți, sau ați avut:

- **tensiune arterială crescută;**
- **convulsii epileptice sau atacuri;**
- **boală de ficat;**
- **anemie de alte cauze;**
- **porfirie (o boală rară de sânge).**

Dacă sunteți un pacient cu cancer trebuie să știți că medicamentele care stimulează producerea de globule roșii sanguine (cum este Epoetin alfa HEXAL) pot acționa ca un factor de creștere și, prin urmare, pot afecta, teoretic, evoluția cancerului dumneavoastră.

În funcție de situația dumneavoastră specifică, poate fi preferabilă o transfuzie de sânge. Discutați despre acest lucru cu medicul dumneavoastră.

Dacă sunteți un pacient cu hepatită C și vi se administrează interferon și ribavirină, trebuie să discutați acest lucru cu medicul dumneavoastră, deoarece asocierea epoetinei alfa cu interferon și ribavirină a determinat, în cazuri rare, o pierdere a efectului și apariția unei afecțiuni numite aplazie pură a seriei eritrocitare (APSE), o formă severă de anemie. Epoetin alfa HEXAL nu este aprobat pentru abordarea terapeutică a anemiei asociate cu hepatita C.

Dacă sunteți un pacient cu insuficiență renală cronică și în special dacă nu răspundeți în mod adecvat la Epoetin alfa HEXAL, medicul dumneavoastră vă va verifica doza de Epoetin alfa HEXAL, deoarece creșterea repetată a dozei de Epoetin alfa HEXAL dacă nu răspundeți la tratament poate determina creșterea riscului de apariție a unei probleme la nivelul inimii sau al vaselor de sânge și ar putea determina creșterea riscului de infarct miocardic, accident vascular cerebral și deces.

Dacă sunteți un pacient cu cancer trebuie să știți că utilizarea Epoetin alfa HEXAL poate fi asociată cu o supraviețuire redusă și cu o incidență mai crescută a deceselor la pacienții cu cancer la nivelul capului și gâtului și cu cancer mamar metastatic cărora li se administrează chimioterapie.

Aveți grijă deosebită când utilizați alte medicamente care stimulează producerea globulelor roșii din sânge:

Epoetin alfa HEXAL face parte dintr-o grupă de medicamente care stimulează producerea globulelor roșii din sânge în același fel ca proteina umană eritropoetină. Profesionistul din domeniul sănătății va înregistra întotdeauna denumirea exactă a medicamentului pe care îl utilizați. Dacă în timpul tratamentului vi se administrează un medicament din această grupă, altul decât Epoetin alfa HEXAL, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte să îl utilizați.

Fiți foarte atenți cu Epoetin alfa HEXAL:

Reacții adverse grave la nivelul pielii, incluzând sindromul Stevens-Johnson (SSJ) și necroliza epidermică toxică (NET) au fost raportate în asociere cu tratamentul cu epoetină.

SSJ/NET pot apărea inițial ca niște pete roșietice sub formă de țintă sau pete circulare, deseori cu bășici centrale, la nivelul trunchiului. De asemenea, pot apărea ulcerații la nivelul gurii, gâtului, nasului, organelor genitale și ochilor (ochi înroșiți și umflați). Aceste erupții cutanate grave sunt deseori precedate de febră și/sau simptome asemănătoare gripei. Erupțiile pot progresa spre exfolierea pielii pe porțiuni mari și complicații care pot pune viața în pericol.

Dacă dezvoltăți o erupție gravă la nivelul pielii sau alte asemenea simptome cutanate, întrerupeți administrarea Epoetin alfa HEXAL și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau solicitați imediat asistență medicală.

Epoetin alfa HEXAL împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Dacă utilizați un medicament numit ciclosporină (utilizat, de exemplu, după transplantare renală), medicul dumneavoastră poate solicita efectuarea unor teste de sânge pentru a verifica concentrația de ciclosporină în timp ce vi se administrează Epoetin alfa HEXAL.

Suplimentele cu fier și alte stimulante ale sângelui pot crește eficacitatea Epoetin alfa HEXAL. Medicul dumneavoastră va decide dacă este bine pentru dumneavoastră să luați aceste medicamente.

Dacă vi se efectuează un consult într-un spital, clinică sau de către medicul de familie, spuneți că urmați tratament cu Epoetin alfa HEXAL. Acesta poate afecta alte tratamente sau rezultatele unor analize.

Sarcina și alăptarea

Este important să spuneți medicului dumneavoastră dacă oricare dintre următoarele situații sunt valabile în cazul dumneavoastră. Este încă posibil să utilizați Epoetin alfa HEXAL, dar discutați mai întâi cu medicul dumneavoastră despre acest lucru:

- **dacă sunteți gravidă** sau credeți că ați putea fi gravidă.
- **dacă alăptați.**

Epoetin alfa HEXAL conține sodiu

Epoetin alfa HEXAL conține sodiu, mai puțin de 1 mmol (23 mg) pe doză, cu alte cuvinte, practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați Epoetin alfa HEXAL

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

Medicul dumneavoastră v-a efectuat analize de sânge și a decis că aveți nevoie de Epoetin alfa HEXAL.

Epoetin alfa HEXAL poate fi administrat prin injecție:

- **Fie** într-o venă sau printr-un tub care intră într-o venă (intravenos)
- **Fie** sub piele (subcutanat).

Medicul dumneavoastră va decide cum vă va fi injectat Epoetin alfa HEXAL. De obicei injecțiile vă vor fi administrate de către un medic, o asistentă medicală sau un alt profesionist în domeniul sănătății. Unele persoane, în funcție de motivul pentru care au nevoie de tratamentul cu Epoetin alfa HEXAL, pot învăța ulterior să-și injecteze singure medicamentul sub piele: vezi *Instrucțiuni despre cum să vă autoinjectați Epoetin alfa HEXAL*, la sfârșitul prospectului.

Epoetin alfa HEXAL nu trebuie utilizat:

- după data de expirare înscrisă pe etichetă și cutie
- dacă știți sau credeți că soluția ar fi putut fi congelată accidental, sau
- dacă a existat o defecțiune a frigiderului.

Doza de Epoetin alfa HEXAL pe care o primiți este în funcție de greutatea dumneavoastră corporală, exprimată în kilograme. Cauza anemiei dumneavoastră reprezintă, de asemenea, un factor pe care medicul dumneavoastră îl va avea în vedere la stabilirea dozei corecte.

Medicul dumneavoastră vă va monitoriza periodic tensiunea arterială pe parcursul utilizării Epoetin alfa HEXAL.

Persoane cu boli ale rinichilor

- Medicul dumneavoastră va menține concentrația hemoglobinei dumneavoastră la valori cuprinse între 10 și 12 g/dl, deoarece concentrația crescută de hemoglobină poate crește riscul de apariție a cheagurilor de sânge și de deces. La copii și adolescenți, concentrația de hemoglobină trebuie menținută între 9,5 și 11 g/dl.
- **Doza inițială obișnuită** de Epoetin alfa HEXAL pentru adulți și copii este de 50 Unități Internaționale (UI) pe kilogram (/kg) greutate corporală, administrată de trei ori pe săptămână. Pentru pacienții cărora li se efectuează dializă peritoneală, Epoetin alfa HEXAL poate fi administrat de două ori pe săptămână.
- Pentru adulți și copii, Epoetin alfa HEXAL este administrat prin injecție fie într-o venă (intravenos), fie printr-un tub introdus într-o venă. Când această cale (într-o venă sau printr-un tub) nu este deja disponibilă, medicul dumneavoastră poate decide că Epoetin alfa HEXAL trebuie injectat sub piele (subcutanat). Aici sunt incluși atât pacienții care efectuează dializă, cât și pacienții cărora nu li s-a efectuat încă dializă.
- Medicul dumneavoastră poate cere periodic teste de sânge pentru a vedea cum răspunde anemia dumneavoastră la tratament și vă poate ajusta ulterior doza, de obicei nu mai frecvent decât la intervale de 4 săptămâni. Trebuie evitată creșterea concentrației de hemoglobină cu mai mult de 2 g/dl pe o perioadă de patru săptămâni.
- După ce anemia dumneavoastră a fost corectată, medicul dumneavoastră va continua să vă controleze periodic sângele. Este posibil ca doza dumneavoastră de Epoetin alfa HEXAL și frecvența administrării să fie ulterior ajustate, pentru a menține răspunsul dumneavoastră la tratament. Medicul dumneavoastră va utiliza cea mai scăzută doză eficientă pentru a ține sub control simptomele anemiei.
- Dacă nu răspundeți în mod adecvat la Epoetin alfa HEXAL, medicul dumneavoastră vă va verifica doza și vă va informa dacă trebuie să modificați dozele de Epoetin alfa HEXAL.
- Dacă vi se administrează Epoetin alfa HEXAL cu un interval mai extins între doze (mai mare decât o dată pe săptămână), este posibil să nu fie menținute concentrațiile de hemoglobină adecvate și poate fi necesară creșterea dozei sau frecvenței de administrare a Epoetin alfa HEXAL.
- Este posibil să vi se administreze suplimente cu fier înaintea și în timpul tratamentului cu Epoetin alfa HEXAL, pentru a crește eficacitatea acestuia.
- Dacă vi se efectuează ședințe de dializă când începeți tratamentul cu Epoetin alfa HEXAL, ar putea fi necesar ca regimul dumneavoastră de dializă să fie ajustat. Medicul dumneavoastră va decide acest lucru.

Adulți cărora li administrează chimioterapie

- Este posibil ca medicul dumneavoastră să înceapă tratamentul cu Epoetin alfa HEXAL dacă hemoglobina dumneavoastră este de 10 g/dl sau mai puțin.
- Medicul dumneavoastră va menține concentrația hemoglobinei dumneavoastră la valori cuprinse între 10 și 12 g/dl, deoarece concentrația crescută de hemoglobină poate crește riscul de apariție a cheagurilor de sânge și deces.
- Doza inițială este **fie** 150 UI pe kilogram greutate corporală de trei ori pe săptămână, **fie** 450 UI pe kilogram greutate corporală o dată pe săptămână.
- Epoetin alfa HEXAL se administrează prin injecție sub piele.
- Medicul dumneavoastră va solicita analize de sânge și vă poate ajusta doza, în funcție de răspunsul la tratamentul cu Epoetin alfa HEXAL.
- Este posibil să vi se administreze suplimente cu fier înainte și în timpul tratamentului cu Epoetin alfa HEXAL, pentru a crește eficacitatea acestuia.
- De obicei veți continua tratamentul cu Epoetin alfa HEXAL timp de o lună după terminarea chimioterapiei.

Adulți care efectuează donări cu propriul sânge

- **Doza obișnuită** este 600 UI pe kilogram greutate corporală de două ori pe săptămână
- Epoetin alfa HEXAL se administrează prin injecție într-o venă imediat după ce ați donat sânge, timp de 3 săptămâni înainte intervenției chirurgicale.
- Este posibil să vi se administreze suplimente cu fier înainte și în timpul tratamentului cu Epoetin alfa HEXAL, pentru a crește eficacitatea acestuia.

Adulți programați pentru o intervenție chirurgicală ortopedică majoră

- **Doza recomandată** este 600 UI pe kilogram greutate corporală, o dată pe săptămână,
- Epoetin alfa HEXAL este administrat prin injecție sub piele, săptămânal, timp de trei săptămâni înainte intervenției chirurgicale și în ziua intervenției chirurgicale.
- Dacă este necesară scurtarea perioadei de timp înainte intervenției chirurgicale, vi se va administra o doză zilnică de 300 UI/kg timp de cel mult zece zile înainte intervenției chirurgicale, în ziua intervenției chirurgicale și timp de patru zile imediat după aceea.
- Dacă testele de sânge evidențiază faptul că hemoglobina dumneavoastră este prea mare înainte operației, tratamentul va fi oprit.
- Este posibil să vi se administreze suplimente cu fier înainte și în timpul tratamentului cu Epoetin alfa HEXAL, pentru a crește eficacitatea acestuia.

Adulți cu sindrom mielodisplazic

- Este posibil ca medicul dumneavoastră să înceapă tratamentul cu Epoetin alfa HEXAL dacă hemoglobina dumneavoastră este de 10 g/dl sau mai puțin. Obiectivul tratamentului este de a vă menține nivelul de hemoglobină între 10 și 12 g/dl, deoarece un nivel mai crescut al hemoglobinei poate spori riscul de formare de cheaguri de sânge și de deces.
- Epoetin alfa HEXAL se administrează prin injecție sub piele.
- Doza inițială este de 450 UI per kilogram de masă corporală, o dată pe săptămână.
- Medicul dumneavoastră va solicita analize de sânge și vă poate ajusta doza, în funcție de răspunsul la tratamentul cu Epoetin alfa HEXAL.

Instrucțiunile privind modul de autoinjectare cu Epoetin alfa HEXAL

La începerea tratamentului, Epoetin alfa HEXAL este injectat de obicei de către medic sau asistenta medicală. Ulterior, este posibil ca medicul să vă recomande dumneavoastră sau persoanei care vă îngrijește să învățați cum să efectuați injecția cu Epoetin alfa HEXAL sub piele (subcutanat).

- Nu încercați să vă efectuați singur injecția, cu excepția cazului în care ați fost instruit să faceți acest lucru de către medicul dumneavoastră sau o asistentă medicală.
- Utilizați întotdeauna Epoetin alfa HEXAL exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau asistenta medicală.
- Asigurați-vă că injectați numai cantitatea necesară de lichid, conform instrucțiunilor medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Utilizați Epoetin alfa HEXAL numai dacă acesta a fost păstrat în mod corect – vezi punctul 5, *Cum se păstrează Epoetin alfa HEXAL*.
- Înaintea utilizării, lăsați în repaus seringă cu Epoetin alfa HEXAL până când aceasta ajunge la temperatura camerei. Acest lucru necesită de obicei între 15 și 30 minute. Utilizați seringă în decurs de 3 zile de la scoaterea din frigider.

Luați o singură doză de Epoetin alfa HEXAL din fiecare seringă.

Dacă Epoetin alfa HEXAL este injectat sub piele (subcutanat), cantitatea injectată nu este în mod normal mai mare de un mililitru (1 ml) pentru o singură injecție.

Epoetin alfa HEXAL se administrează singur și nu trebuie administrat cu alte lichide injectabile.

Nu agitați seringile cu Epoetin alfa HEXAL. Agitarea prelungită, puternică poate deteriora medicamentul. Dacă medicamentul a fost agitat cu putere, nu îl folosiți.

Instrucțiunile despre cum să vă faceți singur injecțiile cu Epoetin alfa HEXAL pot fi găsite la sfârșitul acestui prospect.

Dacă utilizați mai mult Epoetin alfa HEXAL decât trebuie

Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă credeți că vi s-a injectat prea mult Epoetin alfa HEXAL. Reacțiile adverse datorate supradozajului cu Epoetin alfa HEXAL sunt puțin probabile.

Dacă uitați să utilizați Epoetin alfa HEXAL

Efectuați următoarea injecție de îndată ce vă aduceți aminte. Dacă aveți mai puțin de o zi până la următoarea injecție, renunțați la doza omisă și continuați conform programului dumneavoastră obișnuit. Nu efectuați injecții duble pentru a compensa doza uitată.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau asistentei dacă observați oricare dintre reacțiile din această listă.

Reacții adverse foarte frecvente

Acestea pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane.

- **Diaree**
- **Senzație de greață**
- **Vărsături**
- **Febră**

- **Congestia tractului respirator**, care se manifestă, de exemplu, prin nas înfundat și durere în gât, s-a raportat la pacienții cu boală renală cărora nu li s-a efectuat încă dializă.

Reacții adverse frecvente

Acestea pot afecta până la 1 din 10 persoane.

- **Creșterea tensiunii arteriale. Durerile de cap**, în special bruște, ca un junghi, asemănătoare migrenei, **senzația de confuzie sau apariția convulsiilor** pot fi semne ale unei creșteri bruște a tensiunii arteriale. Acestea necesită tratament urgent. Creșterea tensiunii arteriale poate necesita tratament cu medicamente (sau modificarea oricărui tratament pe care îl luați deja pentru tensiune arterială crescută).
- **Cheaguri sanguine** (inclusiv tromboză venoasă profundă și embolie) care pot necesita tratament de urgență. Puteți prezenta simptome ca **durere în piept, senzație de lipsă de aer și umflături dureroase și înroșire**, de obicei la nivelul picioarelor.
- **Tuse.**
- **Erupții trecătoare pe piele, care pot fi provocate de o reacție alergică.**
- **Durere osoasă sau musculară.**
- **Simptome asemănătoare gripei**, cum sunt: durere de cap, dureri în articulații, senzație de slăbiciune, frisoane, oboseală și amețeli. Acestea pot fi mai frecvente la începutul tratamentului. Dacă aveți aceste simptome în timpul administrării injecției într-o venă, administrarea mai lentă a acesteia poate fi utilă pentru a evita apariția acestor simptome în viitor.
- **Înroșire, senzație de arsură sau durere la locul injectării.**
- **Umflături la nivelul gleznelor, picioarelor sau degetelor.**
- **Durere la nivelul brațelor sau al picioarelor.**

Reacții adverse mai puțin frecvente

Acestea pot afecta până la 1 din 100 persoane.

- **Valori crescute ale potasiului în sânge**, care pot provoca un ritm anormal al inimii (aceasta este o reacție adversă foarte frecventă la pacienții care efectuează dializă).
- **Convulsii.**
- **Congestie nazală sau la nivelul căilor aeriene superioare.**
- **Reacție alergică.**
- **Blânde.**

Reacții adverse rare

Acestea pot afecta până la 1 din 1000 persoane.

- **Simptome de aplazie pură a seriei eritrocitare (APSE)**

APSE înseamnă că măduva osoasă nu produce suficiente globule roșii. APSE provoacă **anemie bruscă și severă. Simptomele sunt:**

- **oboseală neobișnuită,**
- **senzație de amețală,**
- **senzație de lipsă de aer.**

APSE a fost foarte rar raportată, mai ales la pacienții cu boală de rinichi, după luni până la ani de tratament cu epoetină alfa și alte medicamente care stimulează producerea de globule roșii.

- În special la începutul tratamentului, este posibil să apară o creștere ușoară a numărului unor celule mici din sânge (numite trombocite), care, în mod normal, sunt implicate în formarea cheagurilor de sânge. Medicul dumneavoastră va controla acest lucru.
- Reacție alergică severă, care poate include:
 - umflarea feței, a buzelor, a gurii, a limbii sau a gâtului,
 - dificultăți la înghițire sau la respirat,

- o erupție însoțită de mâncărime (blânde).
- Probleme legate de sânge, care vă pot provoca durere, urină închisă la culoare sau creșterea sensibilității pielii la soare (porfirie).

Dacă vi se efectuează ședințe de hemodializă:

- Se pot forma **cheaguri de sânge** (tromboză) în șuntul de dializă. Este posibil ca acestea să apară mai ales dacă aveți tensiune arterială scăzută sau prezența complicațiilor la nivelul fistulei.
- **Cheagurile de sânge** se pot forma, de asemenea, în sistemul dumneavoastră de hemodializă. Medicul dumneavoastră poate decide să vă crească doza de heparină în timpul dializei.

Erupții grave la nivelul pielii, incluzând sindromul Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică, au fost raportate în asociere cu tratamentul cu epoetină. Acestea se pot manifesta ca niște zone roșii sub formă de țintă sau pete circulare, deseori cu bășici centrale pe trunchi, exfoliere a pielii, ulcerații la nivelul gurii, gâtului, nasului, organelor genitale și ochilor și pot fi precedate de febră și simptome asemănătoare gripei. Dacă prezentați astfel de simptome, întrerupeți administrarea Epoetin alfa HEXAL și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau solicitați imediat asistență medicală. Vezi și punctul 2.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă observați oricare dintre aceste reacții, sau dacă observați orice alte reacții adverse în timp ce vi se efectuează tratamentul cu Epoetin alfa HEXAL.

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nementionată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Epoetin alfa HEXAL

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- A se păstra și transporta la frigider (2°C-8°C).
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă și cutie după „EXP”.
- Puteți scoate Epoetin alfa HEXAL din frigider și îl puteți păstra la temperatura camerei (până la 25°C) pentru cel mult 3 zile. Odată ce seringă a fost scoasă din frigider și a ajuns la temperatura camerei (până la 25°C), trebuie folosită în cel mult 3 zile sau aruncată.
- A nu se congela sau agita.
- A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Nu utilizați acest medicament dacă observați că

- soluția ar fi putut fi congelată accidental, sau
- a existat o defecțiune a frigiderului,
- lichidul este colorat sau dacă puteți vedea particule care plutesc în acesta,
- sigiliul este rupt.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Epoetin alfa HEXAL

- **Substanța activă este:** esoetină alfa (pentru cantitate vezi tabelul de mai jos).
- **Celelalte componente sunt:** dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat, fosfat disodic dihidrat, clorură de sodiu, glicină, polisorbit 80, acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului), hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului) și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Epoetin alfa HEXAL și conținutul ambalajului

Epoetin alfa HEXAL se prezintă sub formă de soluție injectabilă limpede, incoloră în seringă preumplută. Seringile sunt sigilate într-un blister.

Prezentare	Prezentări corespunzătoare în cantitate/volum pentru fiecare concentrație	Cantitatea de epoetină alfa
Seringi preumplute*	<u>2000 UI/ml:</u> 1000 UI/0,5 ml 2000 UI/1 ml	8,4 micrograme 16,8 micrograme
	<u>10000 UI/ml:</u> 3000 UI/0,3 ml 4000 UI/0,4 ml 5000 UI/0,5 ml 6000 UI/0,6 ml 7000 UI/0,7 ml 8000 UI/0,8 ml 9000 UI/0,9 ml 10000 UI/1 ml	25,2 micrograme 33,6 micrograme 42,0 micrograme 50,4 micrograme 58,8 micrograme 67,2 micrograme 75,6 micrograme 84,0 micrograme
	<u>40000 UI/ml:</u> 20000 UI/0,5 ml 30000 UI/0,75 ml 40000 UI/1 ml	168,0 micrograme 252,0 micrograme 336,0 micrograme

*Cutii cu 1, 4 sau 6 seringi preumplute cu sau fără apărătoare de siguranță pentru ac. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Hexal AG
Industriestr. 25
D-83607 Holzkirchen
Germania

Fabricantul

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6336 Langkampfen
Austria

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

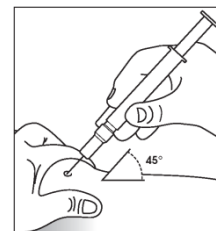
Instrucțiuni privind modul de autoinjectare (numai pentru pacienți cu anemie simptomatică provocată de o afecțiune renală, pentru pacienții adulți cărora li se administrează chimioterapie, pacienți adulți programați pentru intervenții ortopedice sau pacienți adulți cu sindroame mielodisplazice).

Acest punct conține informații despre cum să vă faceți singuri injecțiile cu Epoetin alfa HEXAL. **Este important să nu încercați să vă injectați singur, cu excepția cazului în care ați fost special instruit de către medicul dumneavoastră sau de către asistentă.** Epoetin alfa HEXAL este furnizat cu sau fără apărătoare de siguranță pentru ac și medicul dumneavoastră sau asistenta vă vor arăta cum să îl utilizați. Dacă nu sunteți sigur despre cum să faceți injecția sau dacă aveți întrebări, cereți ajutorul medicului dumneavoastră sau asistentei.

1. Spălați-vă mâinile.
2. Scoateți o seringă din ambalaj și înlăturați capacul protector fără filet al acului. Seringile sunt imprimate în relief cu inele gradate pentru a permite utilizarea parțială, dacă este necesar. Fiecare inel gradat corespunde unui volum de 0,1 ml. Dacă este necesară utilizarea parțială a seringii, aruncați soluția nedorită înaintea injectării.
3. Dezinfectați pielea la locul de injectare utilizând un tampon cu alcool medicinal.
4. Formați un pli de piele prin prinderea pielii între degetul mare și cel arătător.
5. Introduceți acul în pliul de piele cu o mișcare rapidă, fermă. Injectați soluția de Epoetin alfa HEXAL așa cum v-a arătat medicul dumneavoastră. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Seringa preumplută fără apărătoare de siguranță pentru ac

6. Continuând să țineți pielea strânsă între degete, apăsați pistonul lent și complet.
7. După ce ați injectat lichidul, scoateți acul și dați drumul la piele. Presați locul de injecție cu un tampon uscat, steril.
8. Aruncați orice produs neutilizat sau material rezidual. Utilizați fiecare seringă numai pentru o injecție.



Seringa preumplută cu apărătoare de siguranță pentru ac

6. Continuând să țineți pielea strânsă între degete, apăsați pistonul încet, uniform, până când s-a administrat întreaga doză și pistonul nu mai poate fi apăsat. Nu dați drumul la piston!
7. După ce ați injectat lichidul, scoateți acul în timp ce continuați să țineți pistonul apăsat și apoi dați drumul la piele. Presați locul de injecție cu un tampon uscat, steril.
8. Dați drumul pistonului. Apărătoarea de siguranță a acului va acoperi acul rapid.
9. Aruncați orice produs neutilizat sau material rezidual. Utilizați fiecare seringă numai pentru o injecție.

