

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Epoetin alfa HEXAL 1 000 UI/0,5 ml solución inyectable en jeringa precargada  
Epoetin alfa HEXAL 2 000 UI/1 ml solución inyectable en jeringa precargada  
Epoetin alfa HEXAL 3 000 UI/0,3 ml solución inyectable en jeringa precargada  
Epoetin alfa HEXAL 4 000 UI/0,4 ml solución inyectable en jeringa precargada  
Epoetin alfa HEXAL 5 000 UI/0,5 ml solución inyectable en jeringa precargada  
Epoetin alfa HEXAL 6 000 UI/0,6 ml solución inyectable en jeringa precargada  
Epoetin alfa HEXAL 7 000 UI/0,7 ml solución inyectable en jeringa precargada  
Epoetin alfa HEXAL 8 000 UI/0,8 ml solución inyectable en jeringa precargada  
Epoetin alfa HEXAL 9 000 UI/0,9 ml solución inyectable en jeringa precargada  
Epoetin alfa HEXAL 10 000 UI/1 ml solución inyectable en jeringa precargada  
Epoetin alfa HEXAL 20 000 UI/0,5 ml solución inyectable en jeringa precargada  
Epoetin alfa HEXAL 30 000 UI/0,75 ml solución inyectable en jeringa precargada  
Epoetin alfa HEXAL 40 000 UI/1 ml solución inyectable en jeringa precargada

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

### Epoetin alfa HEXAL 1 000 UI/0,5 ml solución inyectable en jeringa precargada

Cada ml de solución contiene 2 000 UI de epoetina alfa,\* que corresponde a 16,8 microgramos por ml  
Una jeringa precargada de 0,5 ml contiene 1 000 unidades internacionales (UI) y corresponde a 8,4 microgramos de epoetina alfa\*.

### Epoetin alfa HEXAL 2 000 UI/1 ml solución inyectable en jeringa precargada

Cada ml de solución contiene 2 000 UI de epoetina alfa,\* que corresponde a 16,8 microgramos por ml  
Una jeringa precargada de 1 ml contiene 2 000 unidades internacionales (UI) y corresponde a 16,8 microgramos de epoetina alfa\*.

### Epoetin alfa HEXAL 3 000 UI/0,3 ml solución inyectable en jeringa precargada

Cada ml de solución contiene 10 000 UI de epoetina alfa,\* que corresponde a 84,0 microgramos por ml  
Una jeringa precargada de 0,3 ml contiene 3 000 unidades internacionales (UI) y corresponde a 25,2 microgramos de epoetina alfa\*.

### Epoetin alfa HEXAL 4 000 UI/0,4 ml solución inyectable en jeringa precargada

Cada ml de solución contiene 10 000 UI de epoetina alfa,\* que corresponde a 84,0 microgramos por ml  
Una jeringa precargada de 0,4 ml contiene 4 000 unidades internacionales (UI) y corresponde a 33,6 microgramos de epoetina alfa\*.

### Epoetin alfa HEXAL 5 000 UI/0,5 ml solución inyectable en jeringa precargada

Cada ml de solución contiene 10 000 UI de epoetina alfa,\* que corresponde a 84,0 microgramos por ml  
Una jeringa precargada de 0,5 ml contiene 5 000 unidades internacionales (UI) y corresponde a 42,0 microgramos de epoetina alfa\*.

### Epoetin alfa HEXAL 6 000 UI/0,6 ml solución inyectable en jeringa precargada

Cada ml de solución contiene 10 000 UI de epoetina alfa,\* que corresponde a 84,0 microgramos por ml  
Una jeringa precargada de 0,6 ml contiene 6 000 unidades internacionales (UI) y corresponde a 50,4 microgramos de epoetina alfa\*.

### Epoetin alfa HEXAL 7 000 UI/0,7 ml solución inyectable en jeringa precargada

Cada ml de solución contiene 10 000 UI de epoetina alfa,\* que corresponde a 84,0 microgramos por ml  
Una jeringa precargada de 0,7 ml contiene 7 000 unidades internacionales (UI) y corresponde a 58,8 microgramos de epoetina alfa\*.

### Epoetin alfa HEXAL 8 000 UI/0,8 ml solución inyectable en jeringa precargada

Cada ml de solución contiene 10 000 UI de epoetina alfa,\* que corresponde a 84,0 microgramos por ml

Una jeringa precargada de 0,8 ml contiene 8 000 unidades internacionales (UI) y corresponde a 67,2 microgramos de epoetina alfa\*.

Epoetin alfa HEXAL 9 000 UI/0,9 ml solución inyectable en jeringa precargada

Cada ml de solución contiene 10 000 UI de epoetina alfa,\* que corresponde a 84,0 microgramos por ml  
Una jeringa precargada de 0,9 ml contiene 9 000 unidades internacionales (UI) y corresponde a 75,6 microgramos de epoetina alfa\*.

Epoetin alfa HEXAL 10 000 UI/1 ml solución inyectable en jeringa precargada

Cada ml de solución contiene 10 000 UI de epoetina alfa,\* que corresponde a 84,0 microgramos por ml  
Una jeringa precargada de 1 ml contiene 10 000 unidades internacionales (UI) y corresponde a 84,0 microgramos de epoetina alfa\*.

Epoetin alfa HEXAL 20 000 UI/0,5 ml solución inyectable en jeringa precargada

Cada ml de solución contiene 40 000 UI de epoetina alfa,\* que corresponde a 336,0 microgramos por ml  
Una jeringa precargada de 0,5 ml contiene 20 000 unidades internacionales (UI) y corresponde a 168,0 microgramos de epoetina alfa\*.

Epoetin alfa HEXAL 30 000 UI/0,75 ml solución inyectable en jeringa precargada

Cada ml de solución contiene 40 000 UI de epoetina alfa,\* que corresponde a 336,0 microgramos por ml  
Una jeringa precargada de 0,75 ml contiene 30 000 unidades internacionales (UI) y corresponde a 252,0 microgramos de epoetina alfa\*.

Epoetin alfa HEXAL 40 000 UI/1 ml solución inyectable en jeringa precargada

Cada ml de solución contiene 40 000 UI de epoetina alfa,\* que corresponde a 336,0 microgramos por ml  
Una jeringa precargada de 1 ml contiene 40 000 unidades internacionales (UI) y corresponde a 336,0 microgramos de epoetina alfa\*.

\* Producido en células de ovario de hámster chino (CHO), mediante tecnología de ADN recombinante.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Solución inyectable en jeringa precargada (inyectable)  
Solución transparente e incolora

### **4. DATOS CLÍNICOS**

#### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Epoetin alfa HEXAL está indicado para el tratamiento de la anemia sintomática asociada a la insuficiencia renal crónica (IRC):

- en adultos y niños de 1 a 18 años en hemodiálisis y en pacientes adultos en diálisis peritoneal (ver sección 4.4).
- en adultos con insuficiencia renal que aún no se someten a diálisis para el tratamiento de la anemia grave de origen renal acompañada de síntomas clínicos en los pacientes (ver sección 4.4).

Epoetin alfa HEXAL está indicado en adultos que reciben quimioterapia para tumores sólidos, linfoma maligno o mieloma múltiple, con riesgo de transfusión, según la evaluación del estado general del paciente (p. ej.: estado cardiovascular, anemia previa al principio de la quimioterapia) para el tratamiento de la anemia y la reducción de las necesidades de transfusión.

Epoetin alfa HEXAL está indicado en adultos en programa de predonación para aumentar el rendimiento de sangre autóloga. El tratamiento sólo debe administrarse a los pacientes con anemia moderada (intervalo de concentración de hemoglobina [Hb] entre 10 y 13 g/dl [6,2 y 8,1 mmol/l], sin deficiencia de hierro), si no se dispone de procedimientos para ahorrar sangre o si estos son insuficientes cuando la intervención quirúrgica electiva mayor programada requiere un volumen grande de sangre (cuatro o más unidades de sangre en las mujeres o cinco o más en los hombres).

Epoetin alfa HEXAL está indicado antes de una intervención quirúrgica ortopédica electiva mayor en adultos sin deficiencia de hierro, que tienen mayor riesgo de complicaciones debidas a la transfusión, para reducir la necesidad de llevar a cabo transfusiones sanguíneas alogénicas. El uso deberá restringirse a los pacientes con anemia moderada (p. ej.: intervalo de concentración de hemoglobina entre 10 y 13 g/dl o 6,2 y 8,1 mmol/l) que no tienen un programa de predonación autóloga disponible y con una pérdida esperada de sangre moderada (900 a 1 800 ml).

Epoetin alfa HEXAL está indicado para el tratamiento de la anemia sintomática (concentración de hemoglobina  $\leq$  10 g/dl) en adultos con síndromes mielodisplásicos (SMD) primarios con riesgo bajo o intermedio 1 que presentan eritropoyetina sérica baja ( $<$  200 mU/ml)

#### **4.2 Posología y forma de administración**

El tratamiento con Epoetin alfa HEXAL se tiene que iniciar bajo la supervisión de médicos con experiencia, en el tratamiento de las indicaciones anteriores.

##### Posología

Todas las demás causas de anemia (deficiencia de hierro, folato o vitamina B<sub>12</sub>, intoxicación por aluminio, infección o inflamación, pérdida de sangre, hemólisis y fibrosis de la médula ósea de cualquier origen) se deben evaluar y tratar antes de iniciar el tratamiento con epoetina alfa y cuando se decida incrementar la dosis. A fin de asegurar una respuesta óptima a la epoetina alfa, deben asegurarse unos depósitos suficientes de hierro y se deben administrar suplementos de hierro si es necesario (ver sección 4.4):

##### Tratamiento de la anemia sintomática en los pacientes adultos con insuficiencia renal crónica

Los síntomas y las secuelas de la anemia pueden variar con la edad, el sexo y las enfermedades concomitantes (co-morbilidad); es necesario que el médico realice una evaluación individualizada de la evolución clínica y del estado de cada paciente.

El intervalo deseado de concentración de hemoglobina recomendado es de 10 g/dl a 12 g/dl (6,2 a 7,5 mmol/l). Epoetin alfa HEXAL debe administrarse a fin de aumentar la hemoglobina a una concentración no superior a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Se debe evitar un aumento de la hemoglobina superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l) durante un período de cuatro semanas. Si esto ocurre, deberá hacerse el ajuste adecuado de la dosis que sea necesario.

Debido a la variabilidad intrapaciente, de forma ocasional, se pueden observar en algunos pacientes valores individuales de hemoglobina superiores e inferiores al intervalo de concentración de hemoglobina deseado. La variabilidad de la hemoglobina deberá tratarse mediante el manejo de la dosis, teniendo en cuenta un intervalo de concentración de la hemoglobina de 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Se debe evitar una concentración prolongada de hemoglobina superior a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Si la hemoglobina aumenta más de 2 g/dl (1,25 mmol/l) al mes o si la hemoglobina prolongada es superior

a 12 g/dl (7,5 mmol/l), se debe reducir un 25 % la dosis de Epoetin alfa HEXAL. Si la hemoglobina es superior a 13 g/dl (8,1 mmol/l), se debe suspender el tratamiento hasta que descienda a menos de 12 g/dl (7,5 mmol/l) y, luego, se debe reiniciar el tratamiento con Epoetin alfa HEXAL a una dosis un 25 % inferior a la dosis anterior.

Se debe vigilar estrechamente a los pacientes con el fin de asegurar que se emplea la dosis mínima eficaz aprobada de Epoetin alfa HEXAL para proporcionar un control adecuado de la anemia y de los síntomas de la anemia sin dejar de mantener una concentración de hemoglobina igual o inferior a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Hay que tener precaución con el escalado de la dosis de estimulante de la eritropoyesis (ESA, por sus siglas en inglés) en los pacientes con IRC. En los pacientes con una respuesta de hemoglobina deficiente a ESA, se deben contemplar explicaciones alternativas para la respuesta deficiente (ver las secciones 4.4 y 5.1).

El tratamiento con Epoetin alfa HEXAL se divide en dos fases: fase de corrección y de mantenimiento.

#### Pacientes adultos en hemodiálisis

En los pacientes en hemodiálisis en los que se pueda conseguir fácilmente un acceso intravenoso, es preferible la administración por vía intravenosa.

##### *Fase de corrección*

La dosis inicial es de 50 UI/kg tres veces por semana.

Si es necesario, aumentar o reducir la dosis en 25 UI/kg (tres veces por semana) hasta alcanzar el intervalo de concentración de hemoglobina deseado entre 10 g/dl y 12 g/dl (6,2 y 7,5 mmol/l; esto debe hacerse en pasos de al menos cuatro semanas).

##### *Fase de mantenimiento*

La dosis semanal total recomendada es de entre 75 y 300 UI/kg.

Se debe hacer un ajuste adecuado de la dosis a fin de mantener los valores de hemoglobina dentro del intervalo de concentración deseado entre 10 g/dl y 12 g/dl (de 6,2 a 7,5 mmol/l).

Los pacientes con hemoglobina inicial muy baja (< 6 g/dl o < 3,75 mmol/l) pueden precisar dosis de mantenimiento más altas que los pacientes cuya anemia inicial es menos grave (> 8 g/dl o > 5 mmol/l).

#### Pacientes adultos con insuficiencia renal que aún no se someten a diálisis

Cuando no se pueda conseguir fácilmente un acceso intravenoso, Epoetin alfa HEXAL puede administrarse por vía subcutánea.

##### *Fase de corrección*

Dosis inicial de 50 UI/kg tres veces por semana, seguida, si es necesario, de un aumento de la dosificación con incrementos de 25 UI/kg (tres veces por semana), hasta alcanzar el objetivo deseado (esto se debe hacer en pasos de al menos cuatro semanas).

##### *Fase de mantenimiento*

Durante la fase de mantenimiento, Epoetin alfa HEXAL puede administrarse, bien tres veces por semana, o bien, en el caso de la administración por vía subcutánea, una vez por semana o una vez cada dos semanas.

Se debe hacer un ajuste adecuado de la dosis y de los intervalos de dosis a fin de mantener los valores de hemoglobina al nivel deseado: hemoglobina entre 10 g/dl y 12 g/dl (de 6,2 a 7,5 mmol/l). La ampliación de los intervalos de dosis puede exigir un aumento de la dosis.

La dosificación máxima no debe ser superior a 150 UI/kg tres veces por semana, 240 UI/kg (hasta un máximo de 20 000 UI) una vez por semana o 480 UI/kg (hasta un máximo de 40 000 UI) una vez cada dos semanas.

#### Pacientes adultos en diálisis peritoneal

Cuando no se pueda conseguir fácilmente un acceso intravenoso, Epoetin alfa HEXAL puede administrarse por vía subcutánea.

#### *Fase de corrección*

La dosis inicial es de 50 UI/kg dos veces por semana.

#### *Fase de mantenimiento*

La dosis de mantenimiento recomendada es de entre 25 UI/kg y 50 UI/kg, dos veces por semana, en dos inyecciones iguales.

Se debe hacer un ajuste adecuado de la dosis a fin de mantener los valores de hemoglobina al nivel deseado entre 10 g/dl y 12 g/dl (de 6,2 a 7,5 mmol/l).

#### Tratamiento de pacientes adultos con anemia inducida por la quimioterapia

Los síntomas y las secuelas de la anemia pueden variar con la edad, el sexo y la carga total de la enfermedad, por lo que es necesario que el médico evalúe la evolución y el estado clínico del paciente.

Epoetin alfa HEXAL debe administrarse a los pacientes con anemia (por ejemplo, concentración de hemoglobina  $\leq$  10 g/dl (6,2 mmol/l)).

La dosis inicial es de 150 UI/kg por vía subcutánea, tres veces por semana.

Alternativamente, Epoetin alfa HEXAL puede administrarse a una dosis inicial de 450 UI/kg por vía subcutánea una vez por semana.

Se debe hacer un ajuste adecuado de la dosis a fin de mantener las concentraciones de hemoglobina dentro del intervalo de concentración deseado entre 10 g/dl y 12 g/dl (de 6,2 a 7,5 mmol/l).

Debido a la variabilidad intrapaciente, pueden observarse concentraciones individuales y ocasionales de la hemoglobina superiores e inferiores al intervalo de concentración de hemoglobina deseado para un paciente. La variabilidad de la hemoglobina debe abordarse por medio de la gestión de las dosis, teniendo en cuenta el intervalo de concentración deseado de la hemoglobina comprendido entre 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Se debe evitar una concentración sostenida de la hemoglobina superior a 12 g/dl (7,5 mmol/l); a continuación, se describe una guía para realizar un ajuste correcto de las dosis cuando las concentraciones de hemoglobina son superiores a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

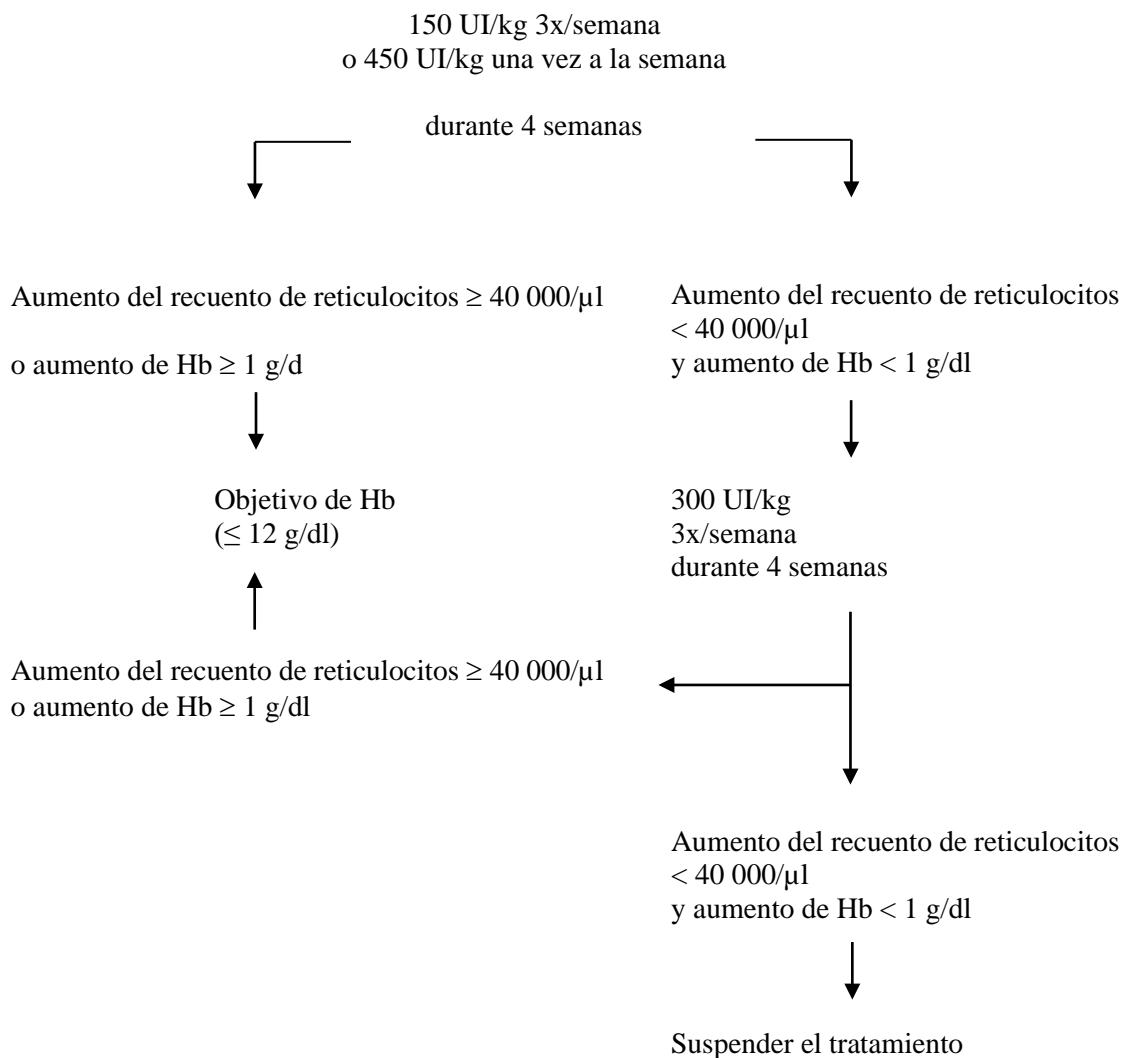
- Si la concentración de hemoglobina ha aumentado por lo menos en 1 g/dl (0,62 mmol/l) o si el recuento de reticulocitos ha aumentado  $\geq$  40 000 células/microlitro ( $\mu$ l) por encima del valor inicial después de cuatro semanas de tratamiento, la dosis deberá mantenerse a 150 UI/kg, tres veces por semana o 450 UI/kg una vez a la semana.
- Si el aumento de la concentración de hemoglobina es  $< 1$  g/dl ( $< 0,62$  mmol/l) y el recuento de reticulocitos ha aumentado  $< 40 000$  células/ $\mu$ l por encima del valor inicial, la dosis debe aumentarse a 300 UI/kg tres veces por semana. Si, después de otras cuatro semanas de tratamiento, a 300 UI/kg tres veces por semana, la concentración de hemoglobina ha aumentado  $\geq 1$  g/dl ( $\geq 0,62$  mmol/l) o si el recuento de reticulocitos ha aumentado  $\geq 40 000$  células/ $\mu$ l, la dosis deberá mantenerse a 300 UI/kg tres veces por semana.
- Si la concentración de hemoglobina ha aumentado  $< 1$  g/dl ( $< 0,62$  mmol/l) y el recuento de reticulocitos ha aumentado  $< 40 000$  células/ $\mu$ l por encima del valor inicial, la respuesta al tratamiento es improbable y el tratamiento deberá suspenderse.

### Ajuste de la dosis para mantener concentraciones de hemoglobina entre 10 g/dl y 12 g/dl (de 6,2 a 7,5 mmol/l)

Si la concentración de hemoglobina aumenta más de 2 g/dl (1,25 mmol/l) al mes o si el nivel de concentración de hemoglobina es superior a 12 g/dl (7,5 mmol/l), reduzca la dosis de Epoetin alfa HEXAL en alrededor de un 25 a un 50 %.

Si el nivel de concentración de hemoglobina es superior a 13 g/dl (8,1 mmol/l), interrumpa el tratamiento hasta que descienda por debajo de 12 g/dl (7,5 mmol/l) y, después, reinicie el tratamiento con Epoetin alfa HEXAL a una dosis un 25 % inferior a la dosis anterior.

La pauta de dosificación recomendada se describe en el siguiente diagrama:



Se debe vigilar estrechamente a los pacientes con el fin de asegurar de que se emplea la dosis mínima aprobada de ESA para proporcionar un control adecuado de los síntomas de la anemia.

El tratamiento con epoetina alfa debe continuar hasta un mes después del fin de la quimioterapia.

### Tratamiento de pacientes quirúrgicos adultos en un programa de predonación autóloga

Los pacientes con anemia leve (hematócrito del 33 al 39 %) y que precisan un depósito previo de ≥ 4 unidades de sangre deben recibir tratamiento con Epoetin alfa HEXAL 600 UI/kg por vía intravenosa, dos veces por semana, durante tres semanas antes de la intervención. Epoetin alfa HEXAL debe administrarse después de finalizar la donación de sangre.

## Tratamiento de pacientes adultos programados para intervención quirúrgica ortopédica electiva mayor

La dosis recomendada es de Epoetin alfa HEXAL 600 UI/kg, administrada por vía subcutánea semanalmente, durante tres semanas (días - 21, - 14 y - 7) antes de la intervención y en el día de la intervención (día 0).

En los casos en los que hay una necesidad médica de acortar el tiempo previo a la intervención quirúrgica a menos de tres semanas, deberán administrarse Epoetin alfa HEXAL 300 UI/kg por vía subcutánea diariamente durante diez días consecutivos antes de la intervención quirúrgica, en el día de la intervención quirúrgica y durante cuatro días inmediatamente después.

Si la concentración de hemoglobina es igual o superior a 15 g/dl (9,38 mmol/l), durante el periodo preoperatorio, la administración de Epoetin alfa HEXAL deberá suspenderse y no deberán administrarse más dosificaciones adicionales.

## Tratamiento de pacientes adultos con SMD con riesgo bajo o intermedio 1

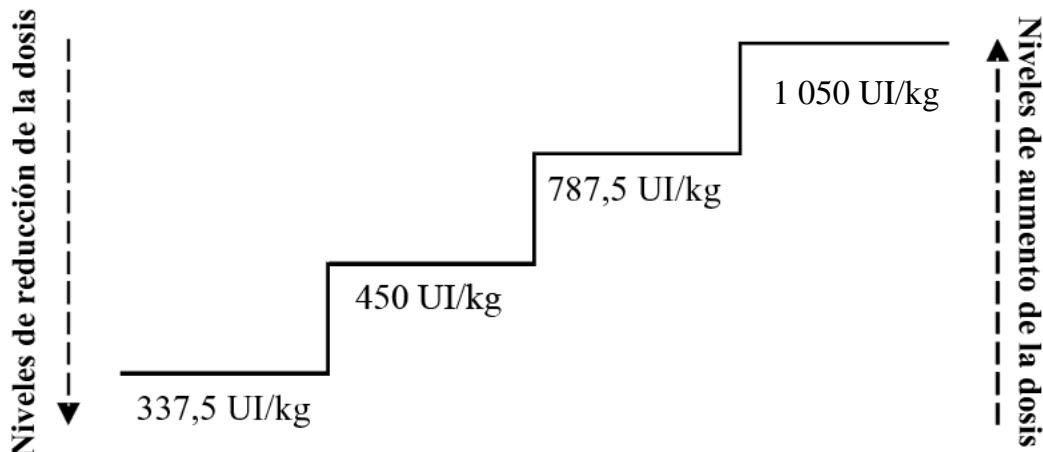
Epoetin alfa HEXAL se debe administrar a pacientes con anemia sintomática (p. ej., concentración de hemoglobina  $\leq$  10 g/dl [6,2 mmol/l]).

La dosis de inicio recomendada es Epoetin alfa HEXAL 450 UI/kg (dosis máxima total de 40 000 UI) administrada por vía subcutánea una vez a la semana, con 5 días de diferencia como mínimo entre cada dosis.

Se deben efectuar ajustes correspondientes a la dosis a fin de mantener las concentraciones de hemoglobina dentro del intervalo objetivo de 10 g/dl a 12 g/dl (6,2 a 7,5 mmol/l). Se recomienda evaluar la respuesta eritroide inicial de 8 a 12 semanas después de iniciado el tratamiento. Los aumentos o disminuciones de la dosis se deben efectuar de forma escalonada, un nivel de dosis cada vez (consulte el siguiente diagrama). Se debe evitar una concentración de hemoglobina superior a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Aumento de la dosis: no se debe aumentar la dosis por encima del máximo de 1 050 UI/kg (dosis total de 80 000 UI) por semana. Si el paciente deja de responder o la concentración de hemoglobina cae en  $\geq$  1 g/dl durante la reducción de la dosis, esta se debe aumentar en un nivel de la dosis. Deben transcurrir 4 semanas como mínimo entre cada aumento de la dosis.

Mantenimiento y disminución de la dosis: cuando la concentración de hemoglobina supere los 12 g/dl (7,5 mmol/l), se debe suspender la epoetina alfa. Una vez que el nivel de hemoglobina sea  $<$  11 g/dl, se puede reiniciar la administración con el mismo nivel de la dosis o con uno menos según el criterio del médico. Si hubiera un aumento rápido en la hemoglobina ( $>$  2 g/dl en un plazo de 4 semanas), se debe considerar la disminución de la dosis en un nivel.



Los síntomas y las secuelas de la anemia pueden variar con la edad, el sexo y las enfermedades concomitantes (co-morbilidad); es necesario que el médico realice una evaluación individualizada de la evolución clínica y del estado de cada paciente.

#### Población pediátrica

##### Tratamiento de la anemia sintomática en los pacientes con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis

Los síntomas y las secuelas de la anemia pueden variar con la edad, el sexo y las enfermedades concomitantes (co-morbilidad); es necesario que el médico realice una evaluación individualizada de la evolución clínica y del estado de cada paciente.

En los pacientes pediátricos, el intervalo de concentración de hemoglobina recomendado es de entre 9,5 g/dl y 11 g/dl (5,9 y 6,8 mmol/l). Epoetin alfa HEXAL debe administrarse a fin de aumentar la hemoglobina a una concentración no superior a 11 g/dl (6,8 mmol/l). Se debe evitar un aumento de la hemoglobina superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l) durante un período de cuatro semanas. Si esto ocurre, se debe hacer el ajuste adecuado de la dosis que sea necesario.

Se debe vigilar estrechamente a los pacientes con el fin de asegurar que se emplea la dosis mínima aprobada de Epoetin alfa HEXAL para proporcionar un control adecuado de los síntomas de la anemia.

El tratamiento con Epoetin alfa HEXAL se divide en dos fases: fase de corrección y de mantenimiento.

En los pacientes pediátricos en hemodiálisis en los que se pueda conseguir fácilmente un acceso intravenoso, es preferible la administración por vía intravenosa.

#### *Fase de corrección*

La dosis inicial es 50 UI/kg administrada por vía intravenosa tres veces por semana.

Si es necesario, aumentar o reducir la dosis en 25 UI/kg (tres veces por semana) hasta alcanzar el intervalo de concentración de hemoglobina deseado de entre 9,5 g/dl y 11 g/dl (5,9 y 6,8 mmol/l; esto debe hacerse en pasos de al menos cuatro semanas).

#### *Fase de mantenimiento*

Se debe hacer un ajuste adecuado de la dosis, a fin de mantener los niveles de hemoglobina dentro del intervalo de concentración deseado entre 9,5 g/dl y 11 g/dl (5,9 y 6,8 mmol/l).

Por lo general, los niños con un peso inferior a 30 kg requieren dosis de mantenimiento más altas que los niños con un peso superior a 30 kg y que los adultos.

Los pacientes pediátricos con una hemoglobina inicial muy baja (< 6,8 g/dl o < 4,25 mmol/l) pueden requerir dosis de mantenimiento más altas que los pacientes cuya hemoglobina inicial es más alta (> 6,8 g/dl o > 4,25 mmol/l).

#### Anemia en pacientes con insuficiencia renal crónica antes del inicio de la diálisis o en diálisis peritoneal

No se ha establecido la seguridad y eficacia de epoetina alfa en los pacientes con insuficiencia renal crónica y anemia antes del inicio de la diálisis o en diálisis peritoneal. Los datos actualmente disponibles sobre el uso subcutáneo de epoetina alfa en esta población de pacientes están descritos en la sección 5.1, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

#### Tratamiento de pacientes pediátricos con anemia inducida por la quimioterapia

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la epoetina alfa en pacientes pediátricos que reciben quimioterapia (ver sección 5.1).

#### Tratamiento de pacientes quirúrgicos pediátricos en un programa de predonación autóloga

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la epoetina alfa en pacientes pediátricos. No se dispone de datos.

#### Tratamiento de pacientes pediátricos programados para una intervención quirúrgica ortopédica electiva mayor

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la epoetina alfa en pacientes pediátricos. No se dispone de datos.

#### Forma de administración

Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento.

Antes del uso, deje reposar la jeringa de Epoetin alfa HEXAL hasta que alcance la temperatura ambiente. Esto suele llevar entre 15 y 30 minutos.

Al igual que con cualquier otro producto inyectable, compruebe que no haya partículas en la solución ni cambios en su coloración. Epoetin alfa HEXAL es un producto estéril pero no conservado, para un solo uso. Debe administrarse la cantidad necesaria.

#### Tratamiento de la anemia sintomática en los pacientes adultos con insuficiencia renal crónica

En los pacientes con insuficiencia renal crónica en los que se pueda conseguir de forma sistemática un acceso intravenoso (pacientes en hemodiálisis), es preferible administrar Epoetin alfa HEXAL por vía intravenosa.

Cuando no se pueda conseguir fácilmente un acceso intravenoso (pacientes que no reciben hemodiálisis y pacientes en diálisis peritoneal), Epoetin alfa HEXAL puede administrarse en inyección subcutánea.

#### Tratamiento de pacientes adultos con anemia inducida por la quimioterapia

Epoetin alfa HEXAL se debe administrar en inyección subcutánea.

#### Tratamiento de pacientes quirúrgicos adultos en un programa de predonación autóloga

Epoetin alfa HEXAL se debe administrar por vía intravenosa.

#### Tratamiento de pacientes adultos programados para una intervención quirúrgica ortopédica electiva mayor

Epoetin alfa HEXAL se debe administrar en inyección subcutánea.

#### Tratamiento de pacientes adultos con SMD con riesgo bajo o intermedio 1

Epoetin alfa HEXAL se debe administrar en inyección subcutánea.

#### Tratamiento de la anemia sintomática en los pacientes pediátricos con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis

En los pacientes pediátricos con insuficiencia renal crónica en los que se pueda conseguir de forma sistemática un acceso intravenoso (pacientes en hemodiálisis), es preferible administrar Epoetin alfa HEXAL por vía intravenosa.

#### Administración intravenosa

Administrar durante al menos de uno a cinco minutos, dependiendo de la dosis total. En los pacientes en hemodiálisis, puede administrarse una inyección en bolo durante la sesión de diálisis, a través de un punto de entrada venoso adecuado en la vía de diálisis. O bien, la inyección puede administrarse al final de la sesión de diálisis, por medio del tubo de la aguja de la fistula, seguida de 10 ml de solución salina isotónica para purgar el tubo y asegurar una inyección satisfactoria del producto en la circulación (ver Posología, Pacientes adultos en hemodiálisis).

Es preferible una administración más lenta en los pacientes que reaccionan al tratamiento con síntomas “de tipo gripal” (ver sección 4.8).

No administre Epoetin alfa HEXAL por perfusión intravenosa ni conjuntamente con otras soluciones de medicamentos (para mayor información, consulte la sección 6.6).

#### Administración subcutánea

En general, no deberá sobrepasarse un volumen máximo de 1 ml en un lugar de inyección. En caso de volúmenes más grandes, debe elegirse más de un lugar para la inyección.

Las inyecciones se deben administrar en las extremidades o en la pared abdominal anterior.

En aquellas situaciones en las que el médico determine que el paciente o su cuidador pueden administrar Epoetin alfa HEXAL por vía subcutánea por sí mismos de forma eficaz y segura, deben proporcionarse las instrucciones pertinentes a su adecuada dosificación y administración.

#### Anillos de graduación

La jeringa incluye anillos de graduación que permiten la administración de una parte de la dosis (ver sección 6.6). No obstante, el medicamento es para un solo uso. Solo se debe inyectar una dosis de Epoetin alfa HEXAL de cada jeringa.

Al final del prospecto se encuentran las “Instrucciones sobre cómo inyectarse Epoetin alfa HEXAL”.

### **4.3 Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Los pacientes que presentan aplasia eritrocitaria pura (AEP) después del tratamiento con cualquier eritropoyetina no deberán recibir Epoetin alfa HEXAL ni ninguna otra eritropoyetina (ver sección 4.4).
- Hipertensión no controlada.
- En los pacientes tratados con suplementos de Epoetin alfa HEXAL deben respetarse todas las contraindicaciones asociadas con los programas de predonación de sangre autóloga.

El empleo de Epoetin alfa HEXAL en los pacientes programados para una intervención quirúrgica ortopédica electiva mayor que no participan en un programa de predonación de sangre autóloga está contraindicado en los pacientes con enfermedad coronaria, arterial periférica, carotídea o vascular cerebral grave, incluidos los pacientes con infarto de miocardio o accidente vascular cerebral reciente.

- Pacientes quirúrgicos que, por cualquier razón, no pueden recibir profilaxis antitrombótica adecuada.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los estimulantes de la eritropoyesis (ESA), el nombre comercial y el número de lote del ESA administrado deben estar claramente registrados (o declarados) en el historial médico del paciente.

El cambio de un ESA a otro en un paciente debe realizarse siempre bajo una supervisión apropiada.

#### Generales

En todos los pacientes que reciben epoetina alfa, debe monitorizarse y controlarse estrechamente la presión arterial según sea necesario. La epoetina alfa deberá emplearse con precaución en presencia de

hipertensión no tratada, tratada insuficientemente o deficientemente controlable. Puede ser necesario añadir o aumentar el tratamiento antihipertensivo. Si la presión arterial no puede controlarse, el tratamiento con epoetina alfa deberá suspenderse.

Durante el tratamiento con epoetina alfa en pacientes con presión arterial previamente normal o baja se han producido crisis de hipertensión con encefalopatía y convulsiones, que han precisado la atención inmediata de un médico y cuidados médicos intensivos. Debe prestarse una atención especial a las cefaleas súbitas y lacerantes de tipo migrañoso, como posible señal de advertencia (ver sección 4.8).

La epoetina alfa debe emplearse con precaución en pacientes con epilepsia, antecedentes de convulsiones o enfermedades asociadas a una predisposición a la actividad convulsiva como infecciones del SNC y metástasis cerebrales.

La epoetina alfa debe emplearse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática crónica. No se ha establecido la seguridad de la epoetina alfa en pacientes con disfunción hepática.

Se ha observado un aumento de la incidencia de episodios vasculares trombóticos (EVT) en los pacientes que reciben estimulantes de la eritropoyesis (ver sección 4.8). Entre ellos se incluyen trombosis y embolias, venosas y arteriales (incluso algunas con resultados mortales), como trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, trombosis de la retina e infarto de miocardio. Además, se han notificado accidentes cerebrovasculares (incluso infarto cerebral, hemorragia cerebral y ataques isquémicos transitorios).

Se debe sopesar con cuidado el riesgo notificado de estos EVT frente a los beneficios que se derivarán del tratamiento con epoetina alfa, en particular en pacientes con factores de riesgo preexistentes para EVT, entre ellos, obesidad y antecedentes de EVT (p. ej.: trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y accidente cerebrovascular).

En todos los pacientes, los niveles de hemoglobina deben ser cuidadosamente controlados debido al posible aumento del riesgo de episodios tromboembólicos que pueden en algunos casos conducir a la muerte, cuando se trata a pacientes que presentan un nivel de hemoglobina por encima del intervalo de concentración establecido para la indicación.

Durante el tratamiento con epoetina alfa, puede haber un aumento moderado, dependiente de la dosis, del recuento de plaquetas, dentro de los límites normales. El recuento vuelve a su nivel anterior durante el transcurso del tratamiento. Además, se ha notificado trombocitemia por encima de los límites normales. Se recomienda monitorizar el recuento de plaquetas con regularidad durante las ocho primeras semanas de tratamiento.

Todas las demás causas de anemia (deficiencia de hierro, folato o vitamina B<sub>12</sub>, intoxicación por aluminio, infección o inflamación, pérdida de sangre, hemólisis y fibrosis de la médula ósea de cualquier origen) deben evaluarse y tratarse antes de iniciar el tratamiento con epoetina alfa y cuando se decida incrementar la dosis. En la mayoría de los casos, los valores de ferritina en el suero descienden simultáneamente con el volumen de células empaquetadas. A fin de asegurar una respuesta óptima a la epoetina alfa, deben asegurarse unos depósitos suficientes de hierro y se deben administrar suplementos de hierro si es necesario (ver sección 4.2). Para la selección de la mejor opción de tratamiento según las necesidades del paciente, se deben seguir las guías de tratamiento vigentes sobre suplementos de hierro en combinación con las instrucciones de la dosis aprobadas y enumeradas en la ficha técnica del medicamento con hierro:

- Para los pacientes con insuficiencia renal crónica, se recomiendan suplementos de hierro si los valores de ferritina en suero son inferiores a 100 ng/ml.
- Para los pacientes con cáncer se recomiendan suplementos de hierro si la saturación de transferrina es inferior al 20 %.

- Para los pacientes en un programa de predonación autóloga, deben administrarse suplementos de hierro varias semanas antes de iniciar el depósito previo autólogo, a fin de alcanzar unos depósitos de hierro altos antes de comenzar el tratamiento con epoetina alfa y durante todo el transcurso del tratamiento con epoetina alfa.
- Para los pacientes programados para una intervención quirúrgica ortopédica electiva mayor, deben administrarse suplementos de hierro durante todo el transcurso del tratamiento con epoetina alfa. Si es posible, la administración de suplementos de hierro se debe iniciar antes de empezar el tratamiento con epoetina alfa a fin de conseguir unos depósitos de hierro suficientes.

Muy raramente, se ha observado la aparición o la exacerbación de una porfiria en pacientes tratados con epoetina alfa. La epoetina alfa debe usarse con precaución en los pacientes con porfiria.

Se han observado reacciones adversas cutáneas graves (RACG), como síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrolisis epidérmica tóxica (NET), que pueden ser potencialmente mortales o mortales, con la administración de epoetinas. Se han observado casos más graves con la administración de epoetinas de acción prolongada.

En el momento de la prescripción, se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas y vigilarlos estrechamente por si aparecen reacciones cutáneas. Si aparecen signos y síntomas que sugieran estas reacciones, se debe retirar inmediatamente Epoetin alfa HEXAL y considerar un tratamiento alternativo.

Si el paciente ha presentado una reacción cutánea grave como SSJ o NET debido al uso de Epoetin alfa HEXAL, el tratamiento con Epoetin alfa HEXAL no debe reanudarse nunca más en ese paciente.

#### Aplasia eritrocitaria pura (AEP)

La AEP mediada por anticuerpos se ha descrito después de meses o años de tratamiento con epoetina alfa. También se han notificado casos en pacientes con hepatitis C tratada con interferón y ribavirina, cuando se usan estimulantes de la eritropoyesis simultáneamente. No se ha aprobado la epoetina alfa para el tratamiento de la anemia asociada a hepatitis C.

En los pacientes que presentan una falta súbita de eficacia, caracterizada por un descenso de la hemoglobina (1 a 2 g/dl o 0,62 a 1,25 mmol/l al mes) con un aumento de la necesidad de transfusiones, deberá realizarse un recuento de reticulocitos y deberán investigarse las causas típicas de ausencia de respuesta (deficiencia de p. ej.: hierro, folato o vitamina B<sub>12</sub>, intoxicación por aluminio, infección o inflamación, pérdida de sangre, hemólisis y fibrosis de la médula ósea de cualquier origen).

Una disminución paradójica de la hemoglobina y la aparición de anemia grave asociada a recuentos bajos de reticulocitos darán lugar a la suspensión del tratamiento con epoetina alfa y a la realización de análisis de anticuerpos anti-eritropoyetina. También debe plantearse una exploración de la médula ósea para el diagnóstico de una AEP.

No debe iniciarse una terapia con otro estimulante de la eritropoyesis debido al riesgo de reacción cruzada.

#### Tratamiento de la anemia sintomática en los pacientes adultos y pediátricos con insuficiencia renal crónica

En los pacientes con insuficiencia renal crónica que reciben tratamiento con epoetina alfa, los niveles de hemoglobina deben ser medidos regularmente hasta que se alcance un nivel estable y, posteriormente, de manera periódica.

En los pacientes con insuficiencia renal crónica, la tasa de aumento de la hemoglobina deberá ser de aproximadamente 1 g/dl (0,62 mmol/l) al mes y no deberá ser superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l) por mes, a fin de reducir al mínimo los riesgos de un aumento de la hipertensión.

En los pacientes con insuficiencia renal crónica, la concentración de mantenimiento de hemoglobina no debe exceder el límite superior del intervalo de la concentración de hemoglobina tal como se recomienda en la sección 4.2. En los estudios clínicos, se observó un aumento del riesgo de muerte y de acontecimientos cardiovasculares graves cuando se administraron estimulantes de la eritropoyesis para lograr un nivel de concentración de hemoglobina superior a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Los estudios clínicos controlados no han demostrado ventajas clínicas significativas atribuibles a la administración de epoetinas cuando la concentración de hemoglobina se aumenta más allá del valor necesario para controlar los síntomas de la anemia y para evitar la transfusión sanguínea.

Hay que tener precaución con el escalado de la dosis de Epoetin alfa HEXAL en los pacientes con insuficiencia renal crónica, ya que las dosis acumulativas elevadas de epoetina se pueden asociar a un aumento del riesgo de mortalidad y de episodios cardiovasculares y cerebrovasculares graves. En los pacientes con una respuesta de hemoglobina deficiente a las epoetinas, se deben contemplar explicaciones alternativas para la respuesta deficiente (ver las secciones 4.2 y 5.1).

Se debe vigilar con regularidad a los pacientes con insuficiencia renal crónica tratados con epoetina alfa para detectar la pérdida de eficacia, definida como la ausencia o la disminución de la respuesta al tratamiento con epoetina alfa en los pacientes que respondieron anteriormente a dicho tratamiento. Se caracteriza por un descenso de la hemoglobina a pesar del aumento de la dosis de epoetina alfa (ver sección 4.8).

Es posible que algunos pacientes con intervalos de dosificación más ampliados (superiores a una vez a la semana) de epoetina alfa no mantengan unas concentraciones adecuadas de hemoglobina (ver sección 5.1) y pueden necesitar un aumento de la dosis de epoetina alfa. Se debe vigilar con regularidad la concentración de hemoglobina.

En los pacientes en hemodiálisis se han producido trombosis arteriovenosas, especialmente en los que tienen una tendencia a la hipotensión o en aquellos cuyas fistulas arteriovenosas presentan complicaciones (por ejemplo, estenosis, aneurismas, etc.). En estos pacientes se recomienda un examen temprano de la derivación y profilaxis de la trombosis, mediante la administración de ácido acetilsalicílico, por ejemplo.

En casos aislados se ha observado hiperpotasemia, aunque no se ha establecido su causalidad. En los pacientes con insuficiencia renal crónica deben monitorizarse los electrolitos en el suero. Si se detecta un aumento de la concentración sérica de potasio, además del adecuado tratamiento de la hiperpotasemia, deberá interrumpirse la administración de epoetina alfa hasta que la concentración sérica de potasio se haya corregido.

Durante el transcurso del tratamiento con epoetina alfa se requiere con frecuencia un aumento de la dosis de heparina, a consecuencia del aumento del volumen de células empaquetadas. Es posible la oclusión del sistema de diálisis si la heparinización no es óptima.

Teniendo en cuenta la información disponible hasta la fecha, la corrección de la anemia con epoetina alfa en pacientes adultos con insuficiencia renal que aún no se someten a diálisis no acelera la velocidad de progresión de la insuficiencia renal.

#### Tratamiento de los pacientes con anemia inducida por quimioterapia

En los pacientes con cáncer que reciben tratamiento con epoetina alfa, los niveles de hemoglobina deben ser medidos regularmente hasta que se alcance un nivel estable y, posteriormente, de manera periódica.

Las epoetinas son factores de crecimiento que estimulan principalmente la producción de los glóbulos rojos (GR). Los receptores de la eritropoyetina pueden expresarse en la superficie de una variedad de células tumorales. Al igual que con todos los factores de crecimiento, existe la preocupación de que las epoetinas puedan estimular el crecimiento de cualquier tipo de tumores. No se puede excluir el papel de los estimulantes de la eritropoyesis en la progresión del tumor o en la disminución de la supervivencia sin progresión. En ensayos clínicos controlados, el uso de epoetina alfa y de otros estimulantes de la eritropoyesis se ha asociado a una disminución del control tumoral locorregional o una disminución de la supervivencia global:

- Disminución del control locorregional en los pacientes con cáncer avanzado de la cabeza y el cuello, que reciben radioterapia, cuando se administra para lograr un nivel de concentración de hemoglobina superior a 14 g/dl (8,7 mmol/l).
- Un acortamiento de la supervivencia global y un aumento de las muertes atribuidas a la progresión de la enfermedad a los cuatro meses en los pacientes con cáncer de mama que reciben quimioterapia cuando se administra para lograr un nivel de concentración de hemoglobina de 12 a 14 g/dl (7,5 a 8,7 mmol/l).
- Un aumento del riesgo de fallecimiento cuando se administra para lograr un nivel de concentración de hemoglobina de 12 g/dl (7,5 mmol/l) en los pacientes con enfermedad maligna activa que no reciben ni quimioterapia ni radioterapia. Los estimuladores de la eritropoyesis no están indicados en esta población de pacientes.
- Un aumento observado del 9 % del riesgo de progresión de la enfermedad o de muerte en el grupo de epoetina alfa y tratamiento de referencia a partir de un análisis primario, y un aumento del riesgo del 15 % que estadísticamente no se puede descartar en pacientes con cáncer de mama metastásico que reciben quimioterapia cuando se administra para lograr un nivel de concentración de hemoglobina de 10 a 12 g/dl (6,2 a 7,5 mmol/l).

Teniendo en cuenta lo anterior, en algunas situaciones clínicas, la transfusión sanguínea debe ser el tratamiento de elección para la anemia en pacientes con cáncer. La decisión de administrar tratamiento con eritropoyetina recombinante deberá basarse en la evaluación de la relación beneficio/riesgo, en la que se tendrá en consideración a cada paciente individualmente, así como el contexto clínico específico. Los factores que deben considerarse en esta evaluación son el tipo de tumor y su estadio, el grado de anemia, la esperanza de vida, el entorno en el que el paciente está siendo tratado y la preferencia del paciente (ver sección 5.1).

En los pacientes con cáncer que reciben quimioterapia, las dos o tres semanas que transcurren entre la administración de estimulantes de la eritropoyesis y la aparición de los hematíes inducidos por eritropoyetina deben tenerse en cuenta al evaluar si el tratamiento con epoetina alfa es adecuado (paciente con riesgo de recibir una transfusión).

#### Pacientes quirúrgicos en programas de predonación autóloga

Deben respetarse todas las advertencias especiales y precauciones especiales asociadas a los programas de predonación autóloga, especialmente el reemplazo sistemático de volumen.

#### Pacientes programados para una intervención quirúrgica ortopédica electiva mayor

En el entorno perquirúrgico se deben aplicar siempre las buenas prácticas de tratamiento sanguíneo.

Los pacientes programados para una intervención quirúrgica ortopédica electiva mayor deben recibir profilaxis antitrombótica suficiente, ya que los episodios trombóticos y vasculares pueden producirse en pacientes quirúrgicos, especialmente los que padecen una enfermedad cardiovascular de base. Asimismo, debe tenerse especial precaución en aquellos pacientes con predisposición para la aparición de trombosis venosa profunda (TVP). Además, en los pacientes con niveles de hemoglobina inicial de > 13 g/dl (> 8,1 mmol/l), no puede excluirse la posibilidad de que el tratamiento con epoetina alfa esté

asociado con un aumento del riesgo de episodios trombóticos o vasculares postoperatorios. Por lo tanto, no debe emplearse epoetina alfa en los pacientes con una hemoglobina inicial > 13 g/dl (> 8,1 mmol/l).

#### Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No existen pruebas que indiquen que el tratamiento con epoetina alfa altere el metabolismo de otros medicamentos. Los medicamentos que reducen la eritropoyesis pueden reducir la respuesta a la epoetina alfa.

Puesto que la ciclosporina se fija a los GR, existe la posibilidad de interacción farmacológica. Si la epoetina alfa se administra concomitantemente con ciclosporina, deben vigilarse las concentraciones sanguíneas de ciclosporina y la dosis de ciclosporina debe ajustarse a medida que el hematocrito aumente.

No existen pruebas que indiquen una interacción entre la epoetina alfa y el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) o el factor estimulante de colonias de granulocitos macrófagos (GM-CSF) en lo que respecta a la diferenciación hematológica o la proliferación de muestras de biopsia de tumor *in vitro*.

En pacientes adultas con cáncer de mama metastásico, la administración conjunta subcutánea de 40 000 UI/ml de epoetina alfa con trastuzumab 6 mg/kg no tuvo efecto alguno sobre la farmacocinética del trastuzumab.

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de epoetina alfa en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). En consecuencia, la epoetina alfa debe utilizarse en el embarazo sólo si los beneficios potenciales superan a los riesgos potenciales para el feto. No se recomienda el uso de epoetina alfa en las pacientes quirúrgicas embarazadas que participen en un programa de predonación autóloga.

##### Lactancia

Se desconoce si la epoetina alfa exógena se excreta en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños.

La epoetina alfa debe usarse con precaución en las mujeres en periodo de lactancia. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con epoetina alfa tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con epoetina alfa para la madre.

No se recomienda el uso de epoetina alfa en las pacientes quirúrgicas en periodo de lactancia que participen en un programa de predonación autóloga.

##### Fertilidad

No existen estudios que evalúen el efecto potencial de la epoetina alfa sobre la fertilidad masculina o femenina.

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. La influencia de Epoetin alfa HEXAL sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

#### **4.8 Reacciones adversas**

##### Resumen del perfil de seguridad

La reacción adversa al fármaco más frecuente durante el tratamiento con epoetina alfa es un aumento, dependiente de la dosis, de la presión arterial o un agravamiento de una hipertensión existente. Debe realizarse un control de la presión arterial, sobre todo al comienzo del tratamiento (ver sección 4.4).

Las reacciones adversas al fármaco ocurridas con más frecuencia observadas en los estudios clínicos con epoetina alfa, son la diarrea, náuseas, vómitos, pirexia y cefalea. La aparición de un cuadro pseudogripal puede tener lugar especialmente al comienzo del tratamiento.

En estudios con ampliación del intervalo de dosificación en pacientes adultos con insuficiencia renal que aún no se someten a diálisis, se ha informado congestión de las vías respiratorias, que consta de episodios de congestión de las vías respiratorias altas, congestión nasal y nasofaringitis.

Se ha observado un aumento de la incidencia de episodios vasculares trombóticos (EVT) en los pacientes que reciben estimulantes de la eritropoyesis (ver sección 4.4).

##### Tabla de reacciones adversas

De un total de 3 417 sujetos en 25 estudios aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo o con el tratamiento de referencia, se evaluó el perfil de seguridad global de la epoetina alfa en 2 094 sujetos anémicos. Se incluyó a 228 sujetos con IRC tratados con epoetina alfa en 4 estudios de la IRC (2 estudios en prediálisis [N = 131 sujetos con IRC expuestos] y 2 en diálisis [N = 97 sujetos con IRC expuestos]), a 1 404 sujetos expuestos con cáncer en 16 estudios de la anemia debida a la quimioterapia, a 147 sujetos expuestos en 2 estudios de la donación de sangre autóloga; a 213 sujetos expuestos en un estudio en el período perquirúrgico y 102 sujetos expuestos en 2 estudios sobre SMD. Las reacciones adversas al fármaco notificadas por  $\geq 1\%$  de los sujetos tratados con epoetina alfa en estos estudios se muestran en la tabla siguiente.

Estimación de la frecuencia: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1\,000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10\,000$  a  $< 1/1\,000$ ); muy raras ( $< 1/10\,000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

<b>Clasificación por órganos y sistemas (SOC, System Organ Classification) de MedDRA</b>	<b>Reacción adversa (nivel del término preferente)</b>	<b>Frecuencia</b>
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Aplasia eritrocitaria pura <sup>3</sup> , Trombocitemia	Raras
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hiperpotasemia <sup>1</sup>	Poco frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad <sup>3</sup> Reacción anafiláctica <sup>3</sup>	Poco frecuentes Raras
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea Convulsión	Frecuentes Poco frecuentes
Trastornos vasculares	Hipertensión, trombosis venosa y arterial <sup>2</sup> Crisis de hipertensión <sup>3</sup>	Frecuentes Frecuencia no conocida
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos Congestión de las vías	Frecuentes Poco frecuentes

<b>Clasificación por órganos y sistemas (SOC, System Organ Classification) de MedDRA</b>	<b>Reacción adversa (nivel del término preferente)</b>	<b>Frecuencia</b>
	respiratorias	
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, náuseas, vómitos	Muy frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción cutánea	Frecuentes
	Urticaria <sup>3</sup>	Poco frecuentes
	Edema angioneurótico <sup>3</sup>	Frecuencia no conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia, dolor óseo, mialgia, dolor en una extremidad	Frecuentes
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	Porfiria aguda <sup>3</sup>	Raras
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia	Muy frecuentes
	Escalofrío, enfermedad de tipo gripal, reacción en la zona de inyección, edema periférico	Frecuentes
	Medicamento ineficaz <sup>3</sup>	Frecuencia no conocida
Exploraciones complementarias	Anticuerpo antieritropoyetina positivo	Raras

<sup>1</sup> Frecuente en diálisis  
<sup>2</sup> Incluye acontecimientos arteriales y venosos, mortales y no mortales, tales como trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, trombosis de la retina, trombosis arterial (incluso infarto de miocardio), accidentes cerebrovasculares (incluso infarto cerebral y hemorragia cerebral), ataques isquémicos transitorios y trombosis de la derivación arteriovenosa (incluido el equipo de diálisis) y trombosis en aneurismas de una derivación arteriovenosa  
<sup>3</sup> Abordado en la subsección siguiente o en la sección 4.4

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad, incluso casos de erupción cutánea (entre ellos urticaria), reacciones anafilácticas y edema angioneurótico (ver sección 4.4).

Se han observado RACG, como SSJ y NET, que pueden ser potencialmente mortales o mortales, con la administración de epoetinas (ver sección 4.4).

Durante el tratamiento con epoetina alfa en pacientes con presión arterial previamente normal o baja se han producido crisis de hipertensión con encefalopatía y convulsiones, que han precisado la atención inmediata de un médico y cuidados médicos intensivos. Debe prestarse una atención especial a las cefaleas súbitas y lacerantes de tipo migrañoso, como posible señal de advertencia (ver sección 4.4).

En casos muy raros en < 1/10 000 casos por año-paciente se ha notificado aplasia eritrocitaria pura mediada por anticuerpos, después de meses o años de tratamiento con epoetina alfa (ver sección 4.4). Se han notificado más casos con la administración por vía subcutánea que con la administración por vía intravenosa.

#### Pacientes adultos con SMD con riesgo bajo o intermedio 1

En el estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico, 4 sujetos (4,7 %) experimentaron EVT (muerte repentina, ictus isquémico, embolia y flebitis). Todos los EVT ocurrieron en el grupo con epoetina alfa y durante las primeras 24 semanas del estudio. Hubo 3 EVT confirmados y en el caso restante (muerte repentina), el episodio tromboembólico no se confirmó. Dos sujetos presentaron factores de riesgo importantes (fibrilación auricular, fallo cardiaco y tromboflebitis).

#### Población pediátrica con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis

La exposición de pacientes pediátricos con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis en los estudios clínicos y en la experiencia posterior a la comercialización es limitada. En esta población no se notificaron reacciones adversas específicamente pediátricas no citadas previamente en la tabla anterior ni ninguna que no fuera compatible con la enfermedad subyacente.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

#### **4.9 Sobredosis**

El margen terapéutico de la epoetina alfa es muy amplio. La sobredosificación de epoetina alfa puede producir efectos que son derivados de los efectos farmacológicos de la hormona. Puede realizarse una flebotomía si se produce una concentración excesivamente alta de hemoglobina. Pueden proporcionarse las medidas adicionales de apoyo que sean necesarias.

### **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: antianémicos, eritropoetina, código ATC: B03XA01.

Epoetin alfa HEXAL es un medicamento biosimilar. La información detallada sobre este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

#### Mecanismo de acción

La eritropoyetina (EPO) es una hormona glucoproteica producida principalmente por el riñón en respuesta a la hipoxia y es el principal regulador de la producción de GR. La EPO participa en todas las fases de desarrollo eritroide y ejerce su efecto principal al nivel de los precursores eritroides. Una vez que la EPO se fija a su receptor en la superficie celular, activa vías de transducción de señales que interfieren con la apoptosis y estimulan la proliferación de células eritroides. La EPO humana recombinante (epoetina alfa), expresada en células de ovario de hámster chino, tiene una secuencia de 165 aminoácidos idéntica a la de la EPO urinaria humana; ambas son indistinguibles basándose en análisis funcionales. El peso molecular aparente de la eritropoyetina es de 32 000 a 40 000 daltons.

La eritropoyetina es un factor de crecimiento que estimula principalmente la producción de eritrocitos. Se pueden expresar receptores de eritropoyetina en la superficie de diversas células tumorales.

#### Efectos farmacodinámicos

##### Voluntarios sanos

Tras dosis únicas (20 000 a 160 000 UI por vía subcutánea) de epoetina alfa, se observó una respuesta dependiente de la dosis para los marcadores farmacodinámicos investigados, entre ellos reticulocitos, GR y hemoglobina. Para los cambios del porcentaje de reticulocitos se observó un perfil definido de concentración-tiempo con máximo y regreso a la situación inicial. Para los GR y la hemoglobina se observó un perfil menos definido. En general, todos los marcadores farmacodinámicos aumentaron de forma lineal con la dosis y alcanzaron una respuesta máxima a los niveles máximos de dosis.

Posteriores estudios farmacodinámicos exploraron 40 000 UI una vez por semana frente a 150 UI/kg tres veces por semana. Pese a las diferencias en los perfiles de concentración-tiempo, la respuesta farmacodinámica (determinada por los cambios del porcentaje de reticulocitos, hemoglobina y GR

totales) fue similar entre estas pautas. Otros estudios adicionales compararon la pauta de 40 000 UI de epoetina alfa una vez por semana con dosis cada dos semanas que oscilaron entre 80 000 y 120 000 UI por vía subcutánea. En conjunto, basándose en los resultados de estos estudios farmacodinámicos en sujetos sanos, la pauta posológica de 40 000 UI una vez por semana parece ser más eficaz para la producción de GR que las pautas cada dos semanas, pese a una similitud observada en la producción de reticulocitos en las pautas semanal y cada dos semanas.

#### *Insuficiencia renal crónica*

Se ha demostrado que la epoetina alfa estimula la eritropoyesis en pacientes anémicos con IRC, incluso los pacientes en diálisis y prediálisis. La primera prueba de una respuesta a la epoetina alfa es un aumento del recuento de reticulocitos en el plazo de 10 días, seguido de un aumento del recuento de eritrocitos, la hemoglobina y el hematocrito, habitualmente en el plazo de 2 a 6 semanas. La respuesta de la hemoglobina varía entre pacientes y puede verse afectada por las reservas de hierro y la presencia de problemas médicos concurrentes.

#### *Anemia inducida por la quimioterapia*

La epoetina alfa administrada tres veces por semana o una vez por semana ha demostrado aumentar la hemoglobina y reducir las necesidades de transfusión después del primer mes de tratamiento en pacientes anémicos con cáncer que recibían quimioterapia.

En un estudio que comparó las pautas posológicas de 150 UI/kg tres veces por semana y 40 000 UI una vez por semana en sujetos sanos y en sujetos anémicos con cáncer, los perfiles temporales de los cambios del porcentaje de reticulocitos, la hemoglobina y los eritrocitos totales fueron similares entre ambas pautas posológicas, tanto en sujetos sanos como en los anémicos con cáncer. Las AUC de los respectivos parámetros farmacodinámicos fueron similares entre las pautas posológicas de 150 UI/kg tres veces por semana y 40 000 UI una vez por semana en sujetos sanos y también en sujetos anémicos con cáncer.

#### *Pacientes quirúrgicos adultos en un programa de predonación autóloga*

Se ha demostrado que la epoetina alfa estimula la producción de eritrocitos con el fin de aumentar la extracción de sangre autóloga y limitar el descenso de la hemoglobina en pacientes adultos programados para una intervención quirúrgica electiva mayor que no se espera que predepositen sus necesidades preoperatorias completas de sangre. Los mayores efectos se observan en los pacientes con hemoglobina baja ( $\leq 13$  g/dl).

#### *Tratamiento de pacientes adultos programados para una intervención quirúrgica ortopédica electiva mayor*

En los pacientes programados para una intervención quirúrgica ortopédica electiva mayor con una hemoglobina antes del tratamiento  $> 10$  a  $\leq 13$  g/dl, la epoetina alfa ha demostrado reducir el riesgo de recibir alotransfusiones y facilitar la recuperación eritroide (aumento de los niveles de hemoglobina y hematocrito y de los recuentos de reticulocitos).

#### *Eficacia clínica y seguridad*

#### *Insuficiencia renal crónica*

La epoetina alfa se ha estudiado en estudios clínicos en pacientes adultos anémicos con IRC, incluso pacientes en diálisis y prediálisis, para tratar la anemia y mantener el hematocrito dentro de un intervalo de concentración deseado del 30 al 36 %.

En los estudios clínicos a dosis iniciales de 50 a 150 UI/kg tres veces por semana, aproximadamente el 95 % de todos los pacientes respondieron con un aumento clínicamente significativo del hematocrito. Tras aproximadamente dos meses de tratamiento, prácticamente todos los pacientes podían prescindir de las transfusiones. Una vez alcanzado el hematocrito deseado, la dosis de mantenimiento se individualizó para cada paciente.

En los tres estudios clínicos más extensos realizados en pacientes adultos en diálisis, la mediana de la dosis de mantenimiento necesaria para mantener el hematocrito entre el 30 y el 36 % fue de unas 75 UI/kg administradas tres veces por semana.

En un estudio multicéntrico doble ciego y controlado con placebo de la calidad de vida en pacientes con IRC en hemodiálisis, se demostró una mejoría clínica y estadísticamente significativa en los pacientes tratados con epoetina alfa en comparación con el grupo del placebo al determinar la fatiga, los síntomas físicos, las relaciones y la depresión (cuestionario de la enfermedad renal) tras seis meses de tratamiento. Los pacientes del grupo tratado con epoetina alfa se inscribieron también en un estudio abierto de ampliación que demostró mejoras en su calidad de vida que se mantuvieron durante 12 meses adicionales.

#### Pacientes adultos con insuficiencia renal que aún no se someten a diálisis

En los estudios clínicos realizados en pacientes con IRC no sometidos a diálisis tratados con epoetina alfa, la duración media del tratamiento fue de casi cinco meses. Estos pacientes respondieron al tratamiento con epoetina alfa de forma similar a la observada en los pacientes sometidos a diálisis. Los pacientes con IRC no sometidos a diálisis demostraron un aumento del hematocrito dependiente de la dosis y sostenido cuando se administró epoetina alfa por vía intravenosa o subcutánea. Se observaron tasas similares de aumento del hematocrito cuando se administró epoetina alfa por cualquiera de las dos rutas. Además, se demostró que las dosis de epoetina alfa de 75 a 150 UI/kg por semana mantienen hematocritos del 36 al 38 % durante un máximo de seis meses.

En dos estudios con una dosificación de epoetina alfa con intervalos ampliados (tres veces por semana, una vez por semana, una vez cada dos semanas y una vez cada cuatro semanas) algunos pacientes con intervalos de dosificación más largos no mantuvieron niveles adecuados de hemoglobina y alcanzaron los criterios de retirada por hemoglobina definidos en el protocolo (0 % en el grupo de una vez por semana, 3,7 % en el de una vez cada dos semanas y 3,3 % en el de una vez cada cuatro semanas).

En un estudio prospectivo aleatorizado se evaluó a 1 432 pacientes anémicos con insuficiencia renal crónica que no estaban sometidos a diálisis. Se asignó a los pacientes a un tratamiento con epoetina alfa con el objetivo de mantener un nivel de hemoglobina de 13,5 g/dl (superior al nivel de concentración de hemoglobina recomendado) o de 11,3 g/dl. Se produjo un acontecimiento cardíaco importante (muerte, infarto de miocardio, apoplejía u hospitalización por insuficiencia cardíaca congestiva) en 125 (18 %) de los 751 pacientes en el grupo de más hemoglobina en comparación con 97 (14 %) en los 717 pacientes del grupo de menos hemoglobina (razón de riesgo [RR] 1,3, IC del 95 %: 1,0, 1,7, p = 0,03).

Se han realizado análisis agrupados a posteriori de estudios clínicos de estimulantes de la eritropoyesis en pacientes con insuficiencia renal crónica (sometidos o no a diálisis, en pacientes diabéticos y no diabéticos). Se observó una tendencia hacia mayores estimaciones de riesgo de mortalidad por todas las causas y episodios cardiovasculares y cerebrovasculares asociadas a mayores dosis acumulativas de estimulantes de la eritropoyesis independientemente del estado de diabetes o diálisis (ver sección 4.2 y sección 4.4).

#### Tratamiento de pacientes con anemia inducida por la quimioterapia

La epoetina alfa se ha estudiado en estudios clínicos en pacientes adultos anémicos con cáncer con tumores linfáticos y sólidos y en pacientes con diversas pautas quimioterapéuticas, entre ellas pautas con platino y sin platino. En estos estudios la epoetina alfa administrada tres veces por semana y una vez por semana demostró aumentar la hemoglobina y reducir las necesidades de transfusión después del primer mes de tratamiento en pacientes anémicos con cáncer. En algunos estudios, la fase doble ciego fue seguida de una fase abierta durante la cual todos los pacientes recibieron epoetina alfa y se observó un mantenimiento del efecto.

Las pruebas disponibles sugieren que los pacientes con neoplasias malignas hematológicas y tumores sólidos responden de forma equivalente al tratamiento con epoetina alfa, y que los pacientes con o sin infiltración tumoral de la médula ósea responden de forma equivalente al tratamiento con epoetina alfa. La intensidad similar de la quimioterapia en los grupos de epoetina alfa y placebo en los estudios

de quimioterapia se demostró por un área bajo la curva de neutrófilos-tiempo similar en los pacientes tratados con epoetina alfa y en los pacientes tratados con placebo, así como por una proporción similar de pacientes en los grupos tratados con epoetina alfa y con placebo cuyos recuentos absolutos de neutrófilos descendieron por debajo de 1 000 y 500 células/ $\mu$ l.

En un estudio clínico prospectivo, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, realizado en 375 pacientes anémicos con diversas neoplasias malignas no mieloídes, que recibieron quimioterapia sin platino, hubo una reducción significativa de las secuelas relacionadas con la anemia (p. ej.: fatiga, disminución de la energía y reducción de la actividad), que se midieron mediante los siguientes instrumentos y escalas: Escala general de Evaluación funcional del tratamiento del cáncer-anemia (FACT-An), Escala de fatiga FACT-An y Escala lineal analógica del cáncer (CLAS). Otros dos estudios clínicos más pequeños, aleatorizados y controlados con placebo no mostraron una mejoría significativa de los parámetros de calidad de vida en la escala EORTC-QLQ-C30 o en la CLAS, respectivamente.

Se han examinado la supervivencia y la progresión de los tumores en cinco ensayos controlados, a gran escala, con un total de 2 833 pacientes, de los cuales cuatro fueron ensayos doble ciego y controlados con placebo y uno fue un ensayo abierto. En los ensayos se incluyó a pacientes que recibían quimioterapia (dos ensayos) o se usaron poblaciones de pacientes en las que no están indicados los estimuladores de la eritropoyesis: anemia en los pacientes que no reciben quimioterapia, y pacientes con cáncer de cabeza y cuello que reciben radioterapia. El nivel deseado de la concentración de hemoglobina en dos ensayos fue > 13 g/dl (8,1 mmol/l); en los tres ensayos restantes, 12 a 14 g/dl (7,5 a 8,7 mmol/l). En el ensayo abierto no hubo ninguna diferencia en la supervivencia global entre los pacientes tratados con eritropoyetina humana recombinante y los controles. En los cuatro ensayos controlados con placebo, las razones de riesgo de supervivencia global variaron entre 1,25 y 2,47, a favor de los controles. Estos ensayos han demostrado un exceso de mortalidad concluyente, inexplicado y estadísticamente significativo en los pacientes que sufren anemia asociada a diversos tipos frecuentes de cáncer que recibieron eritropoyetina humana recombinante, en comparación con los controles. El resultado de supervivencia global en los estudios clínicos no se pudo explicar satisfactoriamente por las diferencias en la incidencia de trombosis y las complicaciones relacionadas entre los pacientes que recibieron eritropoyetina humana recombinante y los del grupo placebo.

Se ha realizado también un análisis de datos, al nivel de los pacientes, de más de 13 900 pacientes con cáncer (quimioterapia, radioterapia, quimiorradioterapia o sin tratamiento), que participaron en 53 estudios clínicos controlados con varias epoetinas. El metaanálisis de los datos de supervivencia global produjo una estimación de punto de razón de riesgos de 1,06 a favor de los controles (IC 95 %: 1,00, 1,12; 53 estudios clínicos y 13 933 pacientes); y en el caso de los pacientes con cáncer que recibieron quimioterapia, la razón de riesgos de supervivencia global fue de 1,04 (IC 95 %: 0,97, 1,11; 38 estudios clínicos y 10 441 pacientes). Los metaanálisis también indican de manera concluyente un aumento significativo del riesgo relativo de episodios tromboembólicos en los pacientes con cáncer que recibieron eritropoyetina humana recombinante (ver sección 4.4).

Se realizó un ensayo aleatorizado, abierto y multicéntrico en 2 098 mujeres con anemia y cáncer de mama metastásico que habían recibido quimioterapia de primera o segunda línea. Se trataba de un estudio de no inferioridad con epoetina alfa y tratamiento de referencia frente a tratamiento de referencia solo diseñado para descartar un aumento del riesgo del 15 % de progresión tumoral o muerte. En la fecha de corte de los datos clínicos, la mediana de la supervivencia sin progresión (SSP) según la evaluación de la progresión de la enfermedad por parte del investigador fue de 7,4 meses en cada grupo (CRI 1,09, IC del 95 %: 0,99, 1,20), lo que indicó que no se había alcanzado el objetivo del ensayo. Hubo significativamente menos pacientes que recibieron transfusiones de GR en el grupo de epoetina alfa y tratamiento de referencia (5,8 % frente a 11,4 %); sin embargo, hubo significativamente más pacientes con episodios vasculares trombóticos en el grupo de epoetina alfa y tratamiento de referencia (2,8 % frente a 1,4 %). En el análisis final, se notificaron 1 653 muertes. La mediana de la supervivencia global en el grupo de epoetina alfa y tratamiento de referencia fue de 17,8 meses, en comparación con los 18,0 meses en el grupo de tratamiento de referencia solo (RR 1,07, IC del 95 %: 0,97, 1,18). La mediana de tiempo hasta la progresión (THP) basada en enfermedad progresiva determinada por el investigador fue de 7,5 meses en el grupo de epoetina alfa y

tratamiento de referencia y de 7,5 meses en el grupo de tratamiento de referencia (RR 1,099, IC del 95 %: 0,998, 1,210). La mediana de THP basada en enfermedad progresiva determinada por el comité de revisión independiente (CRI) fue de 8,0 meses en el grupo de epoetina alfa y tratamiento de referencia y de 8,3 meses en el grupo de tratamiento de referencia (RR 1,033, IC del 95 %: 0,924, 1,156).

#### Programa de predonación autóloga

El efecto de la epoetina alfa para facilitar la donación autóloga de sangre en pacientes con hematocrito bajo ( $\leq 39\%$  y sin anemia subyacente debida a deficiencia de hierro) programados para una intervención quirúrgica ortopédica mayor se evaluó en un estudio doble ciego controlado con placebo realizado en 204 pacientes, y en un estudio simple ciego controlado con placebo realizado en 55 pacientes.

En el estudio doble ciego, se trató a los pacientes con epoetina alfa 600 UI/kg o placebo por vía intravenosa una vez al día cada 3 o 4 días durante tres semanas (un total de 6 dosis). Por término medio, los pacientes tratados con epoetina alfa pudieron depositar un número significativamente mayor de unidades de sangre (4,5 unidades) que los pacientes tratados con placebo (3,0 unidades).

En el estudio simple ciego, se trató a los pacientes con epoetina alfa 300 UI/kg o 600 UI/kg o placebo por vía intravenosa una vez al día cada 3 o 4 días durante tres semanas (un total de 6 dosis). Los pacientes tratados con epoetina alfa pudieron depositar también un número significativamente mayor de unidades de sangre (epoetina alfa 300 UI/kg = 4,4 unidades, epoetina alfa 600 UI/kg = 4,7 unidades) que los pacientes tratados con placebo (2,9 unidades).

El tratamiento con epoetina alfa redujo el riesgo de exposición a sangre alógena en un 50 % en comparación con los pacientes que no recibieron epoetina alfa.

#### Intervención quirúrgica ortopédica electiva mayor

El efecto de la epoetina alfa (300 UI/kg o 100 UI/kg) sobre la exposición a alotransfusión sanguínea se evaluó en un estudio clínico doble ciego controlado con placebo en pacientes adultos sin deficiencia de hierro programados para una intervención quirúrgica ortopédica electiva mayor de cadera o rodilla. Se administró epoetina alfa por vía subcutánea durante 10 días antes de la intervención, el día de la intervención y durante cuatro días después de la intervención. Se estratificó a los pacientes en función de su hemoglobina inicial ( $\leq 10\text{ g/dl}$ ,  $> 10\text{ a } \leq 13\text{ g/dl}$  y  $> 13\text{ g/dl}$ ).

La epoetina alfa 300 UI/kg redujo significativamente el riesgo de alotransfusión en los pacientes con un nivel de hemoglobina antes del tratamiento de  $> 10\text{ a } \leq 13\text{ g/dl}$ . El 16 % de los pacientes tratados con epoetina alfa 300 UI/kg, el 23 % de los tratados con epoetina alfa 100 UI/kg y el 45 % de los tratados con placebo requirieron transfusión.

En un estudio abierto de grupos paralelos en sujetos adultos sin deficiencia de hierro con un nivel de hemoglobina antes del tratamiento de  $\geq 10\text{ a } \leq 13\text{ g/dl}$  programados para una intervención quirúrgica ortopédica mayor de cadera o rodilla, se comparó la epoetina alfa 300 UI/kg por vía subcutánea durante 10 días antes de la intervención, el día de la intervención y durante cuatro días después de la intervención con epoetina alfa 600 UI/kg por vía subcutánea una vez por semana durante tres semanas antes de la intervención y el día de la intervención.

Desde el pretratamiento hasta antes de la intervención, el aumento medio de la hemoglobina en el grupo de 600 UI/kg semanales (1,44 g/dl) fue el doble que el observado en el grupo de 300 UI/kg diarias (0,73 g/dl). Los niveles medios de hemoglobina fueron similares para ambos grupos de tratamiento durante todo el período posquirúrgico.

La respuesta eritropoyética observada en ambos grupos de tratamiento dio lugar a tasas de transfusión similares (16 % en el grupo de 600 UI/kg semanales y 20 % en el grupo de 300 UI/kg diarias).

#### Tratamiento de pacientes adultos con SMD con riesgo bajo o intermedio 1

Un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico evaluó la eficacia y la seguridad de la epoetina alfa en sujetos adultos anémicos con SMD con riesgo bajo o intermedio 1.

Durante la selección, los sujetos se clasificaron según el nivel de eritropoyetina sérica (EPOs) y estado de transfusión previa. En la tabla siguiente, se muestran las características iniciales clave para el estrato < 200 mU/ml.

#### **Características iniciales para los sujetos con EPOs < 200 mU/ml durante la selección**

Total (N) <sup>b</sup>	Aleatorizados	
	Epoetina alfa 85 <sup>a</sup>	Placebo 45
EPOs en la selección < 200 mU/ml (N)	71	39
Hemoglobina (g/l)		
N	71	39
Media	92,1 (8,57)	92,1 (8,51)
Mediana	94,0	96,0
Intervalo	(71, 109)	(69, 105)
IC del 95 % para la media	(90,1; 94,1)	(89,3; 94,9)
Transfusiones previas		
N	71	39
Sí	31 (43,7 %)	17 (43,6 %)
≤ 2 unidades de GR	16 (51,6 %)	9 (52,9 %)
> 2 y ≤ 4 unidades de GR	14 (45,2 %)	8 (47,1 %)
> 4 unidades de GR	1 (3,2 %)	0
No	40 (56,3 %)	22 (56,4 %)

<sup>a</sup> Un sujeto no tenía datos de EPOs

<sup>b</sup> En el estrato ≥ 200 mU/ml hubo 13 sujetos en el grupo con epoetina alfa y 6 sujetos en el grupo con placebo

La respuesta eritroide se definió de conformidad con los criterios del International Working Group (IWG) 2006 como un aumento de la hemoglobina  $\geq 1,5$  g/dl desde el valor inicial o como una reducción de las unidades de GR transfundidas según un valor absoluto de al menos 4 unidades cada 8 semanas en comparación con las 8 semanas previas al inicio del estudio y una duración de la respuesta de al menos 8 semanas.

Durante las primeras 24 semanas del estudio, 27/85 (31,8 %) de los sujetos en el grupo con epoetina alfa demostraron respuesta eritroide en comparación con 2/45 (4,4 %) de los sujetos en el grupo con placebo ( $p < 0,001$ ). Todos los sujetos que respondieron se ubicaban en el estrato con EPOs < 200 mU/ml durante la selección. En ese estrato, 20/40 (50 %) sujetos sin transfusiones previas demostraron respuesta eritroide durante las primeras 24 semanas, en comparación con 7/31 (22,6 %) sujetos sin transfusiones previas (2 sujetos con transfusión previa alcanzaron el criterio de valoración primario basado en la reducción de las unidades de GR transfundidos en un valor absoluto de al menos 4 unidades cada 8 semanas en comparación con las 8 semanas previas a los valores iniciales).

La mediana de tiempo desde el valor inicial hasta la primera transfusión fue considerablemente mayor a nivel estadístico en el grupo con epoetina alfa en comparación con el placebo (49 frente a 37 días;  $p = 0,046$ ). Despues de 4 semanas de tratamiento, el tiempo hasta la primera transfusión fue incluso mayor en el grupo con epoetina alfa (142 frente a 50 días;  $p = 0,007$ ). El porcentaje de sujetos que recibieron transfusiones en el grupo con epoetina alfa disminuyó de 51,8 % en las 8 semanas previas al valor inicial a 24,7 % entre las semanas 16 y 24, en comparación con el grupo con placebo que presentó un aumento en la tasa de transfusión del 48,9 % al 54,1 % durante los mismos períodos de tiempo.

#### Población pediátrica

#### Insuficiencia renal crónica

Se evaluó la epoetina alfa en un estudio clínico abierto, no aleatorizado, con intervalo de dosis abierto, de 52 semanas, en pacientes pediátricos con IRC sometidos a hemodiálisis. La mediana de edad de los pacientes inscritos en el estudio fue de 11,6 años (intervalo de 0,5 a 20,1 años).

Se administró epoetina alfa a 75 UI/kg/semana por vía intravenosa en 2 o 3 dosis divididas después de la diálisis, tituladas a 75 UI/kg/semana a intervalos de cuatro semanas (hasta un máximo de 300 UI/kg/semana), para alcanzar un aumento de la hemoglobina de 1 g/dl/mes. El intervalo de concentración de hemoglobina deseado fue de 9,6 a 11,2 g/dl. El 81 % de los pacientes alcanzaron el nivel de concentración de hemoglobina. La mediana del tiempo hasta el objetivo fue de 11 semanas y la mediana de la dosis en el objetivo fue de 150 UI/kg/semana. De los pacientes que alcanzaron el objetivo, el 90 % lo hicieron con una pauta posológica de tres veces por semana.

Después de 52 semanas, el 57 % de los pacientes continuaban en el estudio, recibiendo una dosis mediana de 200 UI/kg/semana.

Los datos clínicos para la administración subcutánea en niños son limitados. En cinco ensayos abiertos, no controlados y de tamaño reducido (el número de pacientes osciló entre 9 y 22, en total N = 72), se administró epoetina alfa por vía subcutánea en niños a dosis iniciales de 100 UI/kg/semana a 150 UI/kg/semana, con la posibilidad de aumentarlas hasta 300 UI/kg/semana. En estos ensayos, la mayoría de los pacientes eran prediálisis (N = 44), 27 pacientes estaban en diálisis peritoneal y 2 pacientes en hemodiálisis, con un rango de edad de entre 4 meses y 17 años. En general, estos ensayos presentan limitaciones metodológicas, aunque el tratamiento se asoció positivamente con unos niveles de hemoglobina mayores. No se notificaron reacciones adversas inesperadas (ver sección 4.2).

#### Anemia inducida por quimioterapia

Se evaluó la epoetina alfa 600 UI/kg (administrada por vía intravenosa o subcutánea una vez por semana) en un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de 16 semanas de duración y en otro ensayo abierto, aleatorizado y controlado de 20 semanas de duración en pacientes pediátricos con anemia que recibieron quimioterapia mielosupresora para el tratamiento de diversas neoplasias malignas no mieloides de la infancia.

En el ensayo de 16 semanas de duración (N = 222), los pacientes tratados con epoetina alfa no mostraron ningún efecto estadísticamente significativo en el Cuestionario de calidad de vida pediátrico (Paediatric Quality of Life Inventory) completado por el propio paciente o por los progenitores ni en las puntuaciones del Módulo de cáncer (Cancer Module), en comparación con los pacientes tratados con placebo ( criterio principal de valoración). Asimismo, tampoco se observó ninguna diferencia estadística entre la proporción de pacientes tratados con epoetina alfa que precisaron transfusiones de GR y el grupo de pacientes tratado con placebo.

En el ensayo de 20 semanas de duración (N = 225), no se observó ninguna diferencia significativa en la variable principal de eficacia; esto es, la proporción de pacientes que precisaron una transfusión de GR después del día 28 (62 % de los pacientes tratados con epoetina alfa frente al 69 % de los pacientes que recibieron tratamiento estándar).

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

#### Absorción

Tras una inyección subcutánea, los niveles séricos de epoetina alfa alcanzan un máximo entre 12 y 18 horas después de la dosis. No hubo acumulación tras la administración de varias dosis de 600 UI/kg administradas por vía subcutánea semanalmente.

La biodisponibilidad absoluta de la epoetina alfa inyectada por vía subcutánea es de aproximadamente el 20 % en sujetos sanos.

#### Distribución

El volumen medio de distribución fue de 49,3 ml/kg tras dosis intravenosas de 50 y 100 UI/kg en sujetos sanos. Tras la administración intravenosa de epoetina alfa en sujetos con insuficiencia renal

crónica, el volumen de distribución osciló entre 57-107 ml/kg tras una dosificación única (12 UI/kg) y 42–64 ml/kg tras varias dosificaciones (48-192 UI/kg), respectivamente. Así, el volumen de distribución es algo mayor que el espacio plasmático.

#### Eliminación

La semivida de la epoetina alfa después de la administración de varias dosis por vía intravenosa es de aproximadamente cuatro horas en sujetos sanos.

Se calcula que la semivida con la vía subcutánea es de aproximadamente 24 horas en sujetos sanos.

La CL/F media para las pautas de 150 UI/kg tres veces por semana y de 40 000 UI una vez por semana en sujetos sanos fueron de 31,2 y 12,6 ml/h/kg, respectivamente. La CL/F media para las pautas de 150 UI/kg tres veces por semana y de 40 000 UI una vez por semana en sujetos anémicos con cáncer fueron de 45,8 y 11,3 ml/h/kg, respectivamente. En la mayoría de los sujetos anémicos con cáncer que recibían quimioterapia cíclica, la CL/F fue más baja tras dosis subcutáneas de 40 000 UI una vez por semana y 150 UI/kg tres veces por semana en comparación con los valores para sujetos sanos.

#### Linealidad/No linealidad

En sujetos sanos se observó un aumento proporcional a la dosis de las concentraciones séricas de epoetina alfa tras la administración intravenosa de 150 y 300 UI/kg tres veces por semana. La administración de dosis únicas de 300 a 2 400 UI/kg de epoetina alfa subcutánea dio lugar a una relación lineal entre la  $C_{max}$  media y la dosis y entre el AUC media y la dosis. Se observó una relación inversa entre el aclaramiento aparente y la dosis en sujetos sanos.

En estudios para explorar la ampliación del intervalo de dosificación (40 000 UI una vez por semana y 80 000, 100 000 y 120 000 UI cada dos semanas), se observó una relación lineal pero no proporcional a la dosis entre la  $C_{max}$  media y la dosis, y entre el AUC media y la dosis en estado estacionario.

#### Relaciones farmacocinéticas/farmacodinámicas

La epoetina alfa presenta un efecto relacionado con la dosis sobre los parámetros hematológicos que es independiente de la vía de administración.

#### Población pediátrica

Se ha informado una semivida de aproximadamente 6,2 a 8,7 horas en pacientes pediátricos con insuficiencia renal crónica tras la administración de varias dosis intravenosas de epoetina alfa. El perfil farmacocinético de la epoetina alfa en niños y adolescentes parece ser similar al de los adultos.

Los datos farmacocinéticos en neonatos son limitados.

Un ensayo llevado a cabo en 7 neonatos prematuros con muy bajo peso al nacer y 10 adultos sanos que recibieron eritropoyetina por vía intravenosa indicó que el volumen de distribución fue aproximadamente de 1,5 a 2 veces mayor en los neonatos prematuros que en los adultos sanos, y que el aclaramiento fue aproximadamente 3 veces mayor en los neonatos prematuros que en los adultos sanos.

#### Insuficiencia renal

En los pacientes con insuficiencia renal crónica, la semivida de la epoetina alfa administrada por vía intravenosa está ligeramente prolongada, aproximadamente 5 horas, en comparación con los sujetos sanos.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

En los estudios toxicológicos a dosis repetidas en perros y ratas, pero no en monos, el tratamiento con epoetina alfa se asoció a fibrosis subclínica de la médula ósea. La fibrosis de la médula ósea es una complicación conocida de la insuficiencia renal crónica en los seres humanos y puede estar relacionada con hiperparatiroidismo secundario o factores desconocidos. La incidencia de fibrosis de la médula ósea no aumentó en un ensayo en pacientes en hemodiálisis que recibieron tratamiento con

epoetina alfa durante tres años, en comparación con un grupo control de pacientes sometidos a diálisis que no habían recibido tratamiento con epoetina alfa.

La epoetina alfa no induce mutaciones genéticas bacterianas (prueba de Ames), aberraciones cromosómicas en células de mamíferos, micronúcleos en ratones, ni mutación génica en el locus HGPRT.

No se han realizado estudios de carcinogenia a largo plazo. Los resultados contradictorios en la bibliografía, basados en los datos *in vitro* de muestras de tumores humanos, sugieren que las eritropoyetinas pueden desempeñar una función como proliferadores tumorales. Esto tiene una significación indeterminada en la situación clínica.

En cultivos celulares de médula ósea humana, la epoetina alfa estimula la eritropoyesis específicamente y no afecta a la leucopoyesis. No se pudieron detectar acciones citotóxicas de la epoetina alfa en las células de la médula ósea.

En estudios en animales, se ha demostrado que la epoetina alfa reduce el peso corporal fetal, retrasa la osificación y aumenta la mortalidad fetal cuando se administra a dosis semanales de aproximadamente 20 veces la dosis semanal recomendada para el ser humano. Estos cambios se interpretaron como secundarios a una disminución del aumento de peso corporal materno, y su significación para el ser humano es indeterminada dados los niveles posológicos terapéuticos.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Fosfato dihidrógeno de sodio dihidratado

Fosfato disódico dihidratado

Cloruro de sodio

Glicina

Polisorbato 80

Aqua para preparaciones inyectables

Ácido clorhídrico (para el ajuste del pH)

Hidróxido de sodio (para el ajuste del pH)

### **6.2 Incompatibilidades**

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

### **6.3 Periodo de validez**

2 años.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar y transportar refrigerado (entre 2 °C y 8 °C). Este intervalo de temperatura debe mantenerse estrechamente hasta la administración al paciente.

Para su uso ambulatorio, el producto puede sacarse de la nevera, sin volverlo a meter en ella, durante un plazo máximo de tres días a una temperatura no superior a 25 °C. Si el medicamento no se ha utilizado al final de este plazo, debe desecharse.

No congelar ni agitar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

## **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Jeringas precargadas (vidrio de tipo I), con o sin protector de seguridad para la aguja, con tapón de émbolo (goma con lado de Teflón), selladas en un blíster.

### Epoetin alfa HEXAL 1 000 UI/0,5 ml solución inyectable en jeringa precargada

Cada jeringa contiene 0,5 ml solución inyectable.

Envase de 1 o 6 jeringas.

### Epoetin alfa HEXAL 2 000 UI/1 ml solución inyectable en jeringa precargada

Cada jeringa contiene 1 ml solución inyectable.

Envase de 1 o 6 jeringas.

### Epoetin alfa HEXAL 3 000 UI/0,3 ml solución inyectable en jeringa precargada

Cada jeringa contiene 0,3 ml solución inyectable.

Envase de 1 o 6 jeringas.

### Epoetin alfa HEXAL 4 000 UI/0,4 ml solución inyectable en jeringa precargada

Cada jeringa contiene 0,4 ml solución inyectable.

Envase de 1 o 6 jeringas.

### Epoetin alfa HEXAL 5 000 UI/0,5 ml solución inyectable en jeringa precargada

Cada jeringa contiene 0,5 ml solución inyectable.

Envase de 1 o 6 jeringas.

### Epoetin alfa HEXAL 6 000 UI/0,6 ml solución inyectable en jeringa precargada

Cada jeringa contiene 0,6 ml solución inyectable.

Envase de 1 o 6 jeringas.

### Epoetin alfa HEXAL 7 000 UI/0,7 ml solución inyectable en jeringa precargada

Cada jeringa contiene 0,7 ml solución inyectable.

Envase de 1 o 6 jeringas.

### Epoetin alfa HEXAL 8 000 UI/0,8 ml solución inyectable en jeringa precargada

Cada jeringa contiene 0,8 ml solución inyectable.

Envase de 1 o 6 jeringas.

### Epoetin alfa HEXAL 9 000 UI/0,9 ml solución inyectable en jeringa precargada

Cada jeringa contiene 0,9 ml solución inyectable.

Envase de 1 o 6 jeringas.

### Epoetin alfa HEXAL 10 000 UI/1 ml solución inyectable en jeringa precargada

Cada jeringa contiene 1 ml solución inyectable.

Envase de 1 o 6 jeringas.

### Epoetin alfa HEXAL 20 000 UI/0,5 ml solución inyectable en jeringa precargada

Cada jeringa contiene 0,5 ml solución inyectable.

Envase de 1, 4 o 6 jeringas.

### Epoetin alfa HEXAL 30 000 UI/0,75 ml solución inyectable en jeringa precargada

Cada jeringa contiene 0,75 ml solución inyectable.

Envase de 1, 4 o 6 jeringas.

### Epoetin alfa HEXAL 40 000 UI/1 ml solución inyectable en jeringa precargada

Cada jeringa contiene 1 ml solución inyectable.

Envase de 1, 4 o 6 jeringas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Epoetin alfa HEXAL no debería utilizarse y debe desecharse

- si el líquido está coloreado u observa partículas flotando en él,
- si el precinto está roto,
- si sabe o cree que puede haberse congelado accidentalmente, o
- si se ha producido un fallo de la nevera.

Las jeringas precargadas están listas para usar (ver sección 4.2). La jeringa precargada no debe agitarse. Las jeringas están grabadas con anillos de graduación, a fin de permitir el uso parcial si es necesario. Cada anillo de graduación corresponde a un volumen de 0,1 ml. El medicamento es para un solo uso. Tome sólo una dosis de Epoetin alfa HEXAL de cada jeringa, desecharando la solución no deseada antes de la inyección.

### Uso de la jeringa precargada con protector de seguridad para la aguja

El protector de seguridad para la aguja cubre ésta tras haber realizado la inyección con el fin de prevenir pinchazos accidentales. Ello no afecta a la forma de utilizar la jeringa. Empujar el émbolo lenta y uniformemente hasta que se haya administrado la totalidad de la dosis y el émbolo no pueda seguir avanzando. Retirar la jeringa, manteniendo la presión sobre el émbolo. El protector de seguridad para la aguja cubrirá ésta una vez que se suelte el émbolo.

### Uso de la jeringa precargada sin protector de seguridad para la aguja.

Administrar la dosis según el protocolo estándar.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Hexal AG  
Industriestr. 25  
83607 Holzkirchen  
Alemania

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Epoetin alfa HEXAL 1 000 UI/0,5 ml solución inyectable en jeringa precargada  
EU/1/07/411/001  
EU/1/07/411/002  
EU/1/07/411/027  
EU/1/07/411/028

Epoetin alfa HEXAL 2 000 UI/1 ml solución inyectable en jeringa precargada  
EU/1/07/411/003  
EU/1/07/411/004  
EU/1/07/411/029  
EU/1/07/411/030

Epoetin alfa HEXAL 3 000 UI/0,3 ml solución inyectable en jeringa precargada  
EU/1/07/411/005  
EU/1/07/411/006

EU/1/07/411/031  
EU/1/07/411/032

Epoetin alfa HEXAL 4 000 UI/0,4 ml solución inyectable en jeringa precargada  
EU/1/07/411/007  
EU/1/07/411/008  
EU/1/07/411/033  
EU/1/07/411/034

Epoetin alfa HEXAL 5 000 UI/0,5 ml solución inyectable en jeringa precargada  
EU/1/07/411/009  
EU/1/07/411/010  
EU/1/07/411/035  
EU/1/07/411/036

Epoetin alfa HEXAL 6 000 UI/0,6 ml solución inyectable en jeringa precargada  
EU/1/07/411/011  
EU/1/07/411/012  
EU/1/07/411/037  
EU/1/07/411/038

Epoetin alfa HEXAL 7 000 UI/0,7 ml solución inyectable en jeringa precargada  
EU/1/07/411/017  
EU/1/07/411/018  
EU/1/07/411/039  
EU/1/07/411/040

Epoetin alfa HEXAL 8 000 UI/0,8 ml solución inyectable en jeringa precargada  
EU/1/07/411/013  
EU/1/07/411/014  
EU/1/07/411/041  
EU/1/07/411/042

Epoetin alfa HEXAL 9 000 UI/0,9 ml solución inyectable en jeringa precargada  
EU/1/07/411/019  
EU/1/07/411/020  
EU/1/07/411/043  
EU/1/07/411/044

Epoetin alfa HEXAL 10 000 UI/1 ml solución inyectable en jeringa precargada  
EU/1/07/411/015  
EU/1/07/411/016  
EU/1/07/411/045  
EU/1/07/411/046

Epoetin alfa HEXAL 20 000 UI/0,5 ml solución inyectable en jeringa precargada  
EU/1/07/411/021  
EU/1/07/411/022  
EU/1/07/411/047  
EU/1/07/411/053  
EU/1/07/411/048

Epoetin alfa HEXAL 30 000 UI/0,75 ml solución inyectable en jeringa precargada  
EU/1/07/411/023  
EU/1/07/411/024  
EU/1/07/411/049  
EU/1/07/411/054

EU/1/07/411/050

Epoetin alfa HEXAL 40 000 UI/1 ml solución inyectable en jeringa precargada  
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. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 28 de agosto de 2007  
Fecha de la última renovación: 18 de junio de 2012

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

**A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC  
Kolodvorska cesta 27  
1234 Menges  
Eslovenia

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Sandoz GmbH  
Biochemiestr. 10  
6250 Kundl  
Austria

**B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

**C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

• **Informes periódicos de seguridad (IPSSs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

**D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

• **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

## **INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

### **CARTÓN EXTERIOR**

#### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Epoetin alfa HEXAL 1000 UI/0,5 ml solución inyectable en jeringa precargada  
Epoetin alfa HEXAL 1 000 UI/0,5 ml solución inyectable en jeringa precargada

epoetina alfa

#### **2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

1 jeringa precargada de 0,5 ml contiene 1000 unidades internacionales (UI) y corresponde a 8,4 microgramos de epoetina alfa.

1 jeringa precargada de 0,5 ml contiene 1 000 unidades internacionales (UI) y corresponde a 8,4 microgramos de epoetina alfa.

#### **3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Excipientes: fosfato dihidrógeno sódico dihidratado, fosfato disódico dihidratado, cloruro de sodio, glicina, polisorbato 80, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio y agua para preparaciones inyectables. Para mayor información, consultar el prospecto.

#### **4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Solución inyectable

1 jeringa precargada de 0,5 ml

6 jeringas precargadas de 0,5 ml

1 jeringa precargada de 0,5 ml con protector de seguridad para la aguja

6 jeringas precargadas de 0,5 ml con protector de seguridad para la aguja

#### **5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía subcutánea e intravenosa.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

No agitar.

#### **6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

#### **7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

#### **8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

## **9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar y transportar refrigerado.

No congelar.

Conservar la jeringa precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

Conservar las jeringas precargadas en el embalaje exterior para protegerlas de la luz.

## **10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

## **11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Hexal AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen, Alemania

## **12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/07/411/001

EU/1/07/411/002

EU/1/07/411/027

EU/1/07/411/028

## **13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

## **14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

## **15. INSTRUCCIONES DE USO**

## **16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Epoetin alfa HEXAL 1000 UI/0,5 ml

Epoetin alfa HEXAL 1 000 UI/0,5 ml

## **17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

## **18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC

SN

NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA/JERINGA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Epoetin alfa HEXAL 1000 UI/0,5 ml inyectable  
Epoetin alfa HEXAL 1 000 UI/0,5 ml inyectable

epoetina alfa  
IV/SC

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

**6. OTROS**

## **INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

### **CARTÓN EXTERIOR**

#### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Epoetin alfa HEXAL 2000 UI/1 ml solución inyectable en jeringa precargada  
Epoetin alfa HEXAL 2 000 UI/1 ml solución inyectable en jeringa precargada

epoetina alfa

#### **2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

1 jeringa precargada de 1 ml contiene 2000 unidades internacionales (UI) y corresponde a 16,8 microgramos de epoetina alfa.

1 jeringa precargada de 1 ml contiene 2 000 unidades internacionales (UI) y corresponde a 16,8 microgramos de epoetina alfa.

#### **3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Excipientes: fosfato dihidrógeno sódico dihidratado, fosfato disódico dihidratado, cloruro de sodio, glicina, polisorbato 80, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio y agua para preparaciones inyectables. Para mayor información, consultar el prospecto.

#### **4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Solución inyectable

1 jeringa precargada de 1 ml

6 jeringas precargadas de 1 ml

1 jeringa precargada de 1 ml con protector de seguridad para la aguja

6 jeringas precargadas de 1 ml con protector de seguridad para la aguja

#### **5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía subcutánea e intravenosa.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

No agitar.

#### **6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

#### **7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

#### **8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

## **9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar y transportar refrigerado.

No congelar.

Conservar la jeringa precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

Conservar las jeringas precargadas en el embalaje exterior para protegerlas de la luz.

## **10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

## **11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Hexal AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen, Alemania

## **12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/07/411/003

EU/1/07/411/004

EU/1/07/411/029

EU/1/07/411/030

## **13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

## **14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

## **15. INSTRUCCIONES DE USO**

## **16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Epoetin alfa HEXAL 2000 UI/1 ml

Epoetin alfa HEXAL 2 000 UI/1 ml

## **17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

## **18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC

SN

NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA/JERINGA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Epoetin alfa HEXAL 2000 UI/1 ml inyectable  
Epoetin alfa HEXAL 2 000 UI/1 ml inyectable

epoetina alfa  
IV/SC

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

**6. OTROS**

## **INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

### **CARTÓN EXTERIOR**

#### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Epoetin alfa HEXAL 3000 UI/0,3 ml solución inyectable en jeringa precargada  
Epoetin alfa HEXAL 3 000 UI/0,3 ml solución inyectable en jeringa precargada

epoetina alfa

#### **2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

1 jeringa precargada de 0,3 ml contiene 3000 unidades internacionales (UI) y corresponde a 25,2 microgramos de epoetina alfa.

1 jeringa precargada de 0,3 ml contiene 3 000 unidades internacionales (UI) y corresponde a 25,2 microgramos de epoetina alfa.

#### **3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Excipientes: fosfato dihidrógeno sódico dihidratado, fosfato disódico dihidratado, cloruro de sodio, glicina, polisorbato 80, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio y agua para preparaciones inyectables. Para mayor información, consultar el prospecto.

#### **4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Solución inyectable

1 jeringa precargada de 0,3 ml

6 jeringas precargadas de 0,3 ml

1 jeringa precargada de 0,3 ml con protector de seguridad para la aguja

6 jeringas precargadas de 0,3 ml con protector de seguridad para la aguja

#### **5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía subcutánea e intravenosa.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

No agitar.

#### **6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

#### **7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

#### **8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

## **9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar y transportar refrigerado.

No congelar.

Conservar la jeringa precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

Conservar las jeringas precargadas en el embalaje exterior para protegerlas de la luz.

## **10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

## **11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Hexal AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen, Alemania

## **12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/07/411/005

EU/1/07/411/006

EU/1/07/411/031

EU/1/07/411/032

## **13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

## **14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

## **15. INSTRUCCIONES DE USO**

## **16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Epoetin alfa HEXAL 3000 UI/0,3 ml

Epoetin alfa HEXAL 3 000 UI/0,3 ml

## **17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

## **18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC

SN

NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA/JERINGA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Epoetin alfa HEXAL 3000 UI/0,3 ml inyectable  
Epoetin alfa HEXAL 3 000 UI/0,3 ml inyectable

epoetina alfa  
IV/SC

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

**6. OTROS**

## **INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

### **CARTÓN EXTERIOR**

#### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Epoetin alfa HEXAL 4000 UI/0,4 ml solución inyectable en jeringa precargada  
Epoetin alfa HEXAL 4 000 UI/0,4 ml solución inyectable en jeringa precargada

epoetina alfa

#### **2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

1 jeringa precargada de 0,4 ml contiene 4000 unidades internacionales (UI) y corresponde a 33,6 microgramos de epoetina alfa.

1 jeringa precargada de 0,4 ml contiene 4 000 unidades internacionales (UI) y corresponde a 33,6 microgramos de epoetina alfa.

#### **3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Excipientes: fosfato dihidrógeno sódico dihidratado, fosfato disódico dihidratado, cloruro de sodio, glicina, polisorbato 80, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio y agua para preparaciones inyectables. Para mayor información, consultar el prospecto.

#### **4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Solución inyectable

1 jeringa precargada de 0,4 ml

6 jeringas precargadas de 0,4 ml

1 jeringa precargada de 0,4 ml con protector de seguridad para la aguja

6 jeringas precargadas de 0,4 ml con protector de seguridad para la aguja

#### **5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía subcutánea e intravenosa.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

No agitar.

#### **6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

#### **7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

#### **8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

## **9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar y transportar refrigerado.

No congelar.

Conservar la jeringa precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

Conservar las jeringas precargadas en el embalaje exterior para protegerlas de la luz.

## **10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

## **11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Hexal AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen, Alemania

## **12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/07/411/007

EU/1/07/411/008

EU/1/07/411/033

EU/1/07/411/034

## **13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

## **14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

## **15. INSTRUCCIONES DE USO**

## **16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Epoetin alfa HEXAL 4000 UI/0,4 ml

Epoetin alfa HEXAL 4 000 UI/0,4 ml

## **17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

## **18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC

SN

NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA/JERINGA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Epoetin alfa HEXAL 4000 UI/0,4 ml inyectable  
Epoetin alfa HEXAL 4 000 UI/0,4 ml inyectable

epoetina alfa  
IV/SC

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

**6. OTROS**

## **INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

### **CARTÓN EXTERIOR**

#### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Epoetin alfa HEXAL 5000 UI/0,5 ml solución inyectable en jeringa precargada  
Epoetin alfa HEXAL 5 000 UI/0,5 ml solución inyectable en jeringa precargada

epoetina alfa

#### **2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

1 jeringa precargada de 0,5 ml contiene 5000 unidades internacionales (UI) y corresponde a 42,0 microgramos de epoetina alfa.

1 jeringa precargada de 0,5 ml contiene 5 000 unidades internacionales (UI) y corresponde a 42,0 microgramos de epoetina alfa.

#### **3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Excipientes: fosfato dihidrógeno sódico dihidratado, fosfato disódico dihidratado, cloruro de sodio, glicina, polisorbato 80, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio y agua para preparaciones inyectables. Para mayor información, consultar el prospecto.

#### **4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Solución inyectable

1 jeringa precargada de 0,5 ml

6 jeringas precargadas de 0,5 ml

1 jeringa precargada de 0,5 ml con protector de seguridad para la aguja

6 jeringas precargadas de 0,5 ml con protector de seguridad para la aguja

#### **5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía subcutánea e intravenosa.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

No agitar.

#### **6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

#### **7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

#### **8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

## **9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar y transportar refrigerado.

No congelar.

Conservar la jeringa precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

Conservar las jeringas precargadas en el embalaje exterior para protegerlas de la luz.

## **10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

## **11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Hexal AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen, Alemania

## **12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/07/411/009

EU/1/07/411/010

EU/1/07/411/035

EU/1/07/411/036

## **13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

## **14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

## **15. INSTRUCCIONES DE USO**

## **16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Epoetin alfa HEXAL 5000 UI/0,5 ml

Epoetin alfa HEXAL 5 000 UI/0,5 ml

## **17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

## **18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC

SN

NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA/JERINGA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Epoetin alfa HEXAL 5000 UI/0,5 ml inyectable  
Epoetin alfa HEXAL 5 000 UI/0,5 ml inyectable

epoetina alfa  
IV/SC

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

**6. OTROS**

## **INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

### **CARTÓN EXTERIOR**

#### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Epoetin alfa HEXAL 6000 UI/0,6 ml solución inyectable en jeringa precargada  
Epoetin alfa HEXAL 6 000 UI/0,6 ml solución inyectable en jeringa precargada

epoetina alfa

#### **2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

1 jeringa precargada de 0,6 ml contiene 6000 unidades internacionales (UI) y corresponde a 50,4 microgramos de epoetina alfa.

1 jeringa precargada de 0,6 ml contiene 6 000 unidades internacionales (UI) y corresponde a 50,4 microgramos de epoetina alfa.

#### **3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Excipientes: fosfato dihidrógeno sódico dihidratado, fosfato disódico dihidratado, cloruro de sodio, glicina, polisorbato 80, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio y agua para preparaciones inyectables. Para mayor información, consultar el prospecto.

#### **4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Solución inyectable.

1 jeringa precargada de 0,6 ml

6 jeringas precargadas de 0,6 ml

1 jeringa precargada de 0,6 ml con protector de seguridad para la aguja

6 jeringas precargadas de 0,6 ml con protector de seguridad para la aguja

#### **5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía subcutánea e intravenosa.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

No agitar.

#### **6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

#### **7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

#### **8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

## **9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar y transportar refrigerado.

No congelar.

Conservar la jeringa precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

Conservar las jeringas precargadas en el embalaje exterior para protegerlas de la luz.

## **10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

## **11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Hexal AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen, Alemania

## **12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/07/411/011

EU/1/07/411/012

EU/1/07/411/037

EU/1/07/411/038

## **13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

## **14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

## **15. INSTRUCCIONES DE USO**

## **16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Epoetin alfa HEXAL 6000 UI/0,6 ml

Epoetin alfa HEXAL 6 000 UI/0,6 ml

## **17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

## **18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA/JERINGA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Epoetin alfa HEXAL 6000 UI/0,6 ml inyectable  
Epoetin alfa HEXAL 6 000 UI/0,6 ml inyectable

epoetina alfa  
IV/SC

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

**6. OTROS**

## **INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

### **CARTÓN EXTERIOR**

#### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Epoetin alfa HEXAL 7000 UI/0,7 ml solución inyectable en jeringa precargada  
Epoetin alfa HEXAL 7 000 UI/0,7 ml solución inyectable en jeringa precargada

epoetina alfa

#### **2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

1 jeringa precargada de 0,7 ml contiene 7000 unidades internacionales (UI) y corresponde a 58,8 microgramos de epoetina alfa.

1 jeringa precargada de 0,7 ml contiene 7 000 unidades internacionales (UI) y corresponde a 58,8 microgramos de epoetina alfa.

#### **3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Excipientes: fosfato dihidrógeno sódico dihidratado, fosfato disódico dihidratado, cloruro de sodio, glicina, polisorbato 80, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio y agua para preparaciones inyectables. Para mayor información, consultar el prospecto.

#### **4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Solución inyectable

1 jeringa precargada de 0,7 ml

6 jeringas precargadas de 0,7 ml

1 jeringa precargada de 0,7 ml con protector de seguridad para la aguja

6 jeringas precargadas de 0,7 ml con protector de seguridad para la aguja

#### **5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía subcutánea e intravenosa.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

No agitar.

#### **6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

#### **7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

#### **8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

## **9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar y transportar refrigerado.

No congelar.

Conservar la jeringa precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

Conservar las jeringas precargadas en el embalaje exterior para protegerlas de la luz.

## **10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

## **11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Hexal AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen, Alemania

## **12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/07/411/017

EU/1/07/411/018

EU/1/07/411/039

EU/1/07/411/040

## **13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

## **14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

## **15. INSTRUCCIONES DE USO**

## **16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Epoetin alfa HEXAL 7000 UI/0,7 ml

Epoetin alfa HEXAL 7 000 UI/0,7 ml

## **17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

## **18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC

SN

NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA/JERINGA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Epoetin alfa HEXAL 7000 UI/0,7 ml inyectable  
Epoetin alfa HEXAL 7 000 UI/0,7 ml inyectable

epoetina alfa  
IV/SC

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

**6. OTROS**

## **INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

### **CARTÓN EXTERIOR**

#### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Epoetin alfa HEXAL 8000 UI/0,8 ml solución inyectable en jeringa precargada  
Epoetin alfa HEXAL 8 000 UI/0,8 ml solución inyectable en jeringa precargada

epoetina alfa

#### **2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

1 jeringa precargada de 0,8 ml contiene 8000 unidades internacionales (UI) y corresponde a 67,2 microgramos de epoetina alfa.

1 jeringa precargada de 0,8 ml contiene 8 000 unidades internacionales (UI) y corresponde a 67,2 microgramos de epoetina alfa.

#### **3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Excipientes: fosfato dihidrógeno sódico dihidratado, fosfato disódico dihidratado, cloruro de sodio, glicina, polisorbato 80, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio y agua para preparaciones inyectables. Para mayor información, consultar el prospecto.

#### **4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Solución inyectable

1 jeringa precargada de 0,8 ml

6 jeringas precargadas de 0,8 ml

1 jeringa precargada de 0,8 ml con protector de seguridad para la aguja

6 jeringas precargadas de 0,8 ml con protector de seguridad para la aguja

#### **5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía subcutánea e intravenosa.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

No agitar.

#### **6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

#### **7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

#### **8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

## **9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar y transportar refrigerado.

No congelar.

Conservar la jeringa precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

Conservar las jeringas precargadas en el embalaje exterior para protegerlas de la luz.

## **10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

## **11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Hexal AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen, Alemania

## **12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/07/411/013

EU/1/07/411/014

EU/1/07/411/041

EU/1/07/411/042

## **13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

## **14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

## **15. INSTRUCCIONES DE USO**

## **16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Epoetin alfa HEXAL 8000 UI/0,8 ml

Epoetin alfa HEXAL 8 000 UI/0,8 ml

## **17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

## **18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC

SN

NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA/JERINGA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Epoetin alfa HEXAL 8000 UI/0,8 ml inyectable  
Epoetin alfa HEXAL 8 000 UI/0,8 ml inyectable

epoetina alfa  
IV/SC

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

**6. OTROS**

## **INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

### **CARTÓN EXTERIOR**

#### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Epoetin alfa HEXAL 9000 UI/0,9 ml solución inyectable en jeringa precargada  
Epoetin alfa HEXAL 9 000 UI/0,9 ml solución inyectable en jeringa precargada

epoetina alfa

#### **2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

1 jeringa precargada de 0,9 ml contiene 9000 unidades internacionales (UI) y corresponde a 75,6 microgramos de epoetina alfa.

1 jeringa precargada de 0,9 ml contiene 9 000 unidades internacionales (UI) y corresponde a 75,6 microgramos de epoetina alfa.

#### **3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Excipientes: fosfato dihidrógeno sódico dihidratado, fosfato disódico dihidratado, cloruro de sodio, glicina, polisorbato 80, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio y agua para preparaciones inyectables. Para mayor información, consultar el prospecto.

#### **4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Solución inyectable

1 jeringa precargada de 0,9 ml

6 jeringas precargadas de 0,9 ml

1 jeringa precargada de 0,9 ml con protector de seguridad para la aguja

6 jeringas precargadas de 0,9 ml con protector de seguridad para la aguja

#### **5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía subcutánea e intravenosa.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

No agitar.

#### **6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

#### **7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

#### **8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

## **9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar y transportar refrigerado.

No congelar.

Conservar la jeringa precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

Conservar las jeringas precargadas en el embalaje exterior para protegerlas de la luz.

## **10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

## **11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Hexal AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen, Alemania

## **12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/07/411/019

EU/1/07/411/020

EU/1/07/411/043

EU/1/07/411/044

## **13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

## **14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

## **15. INSTRUCCIONES DE USO**

## **16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Epoetin alfa HEXAL 9000 UI/0,9 ml

Epoetin alfa HEXAL 9 000 UI/0,9 ml

## **17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

## **18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC

SN

NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA/JERINGA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Epoetin alfa HEXAL 9000 UI/0,9 ml inyectable  
Epoetin alfa HEXAL 9 000 UI/0,9 ml inyectable

epoetina alfa  
IV/SC

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

**6. OTROS**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR****CARTÓN EXTERIOR****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Epoetin alfa HEXAL 10 000 UI/1 ml solución inyectable en jeringa precargada  
epoetina alfa

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

1 jeringa precargada de 1 ml contiene 10 000 unidades internacionales (UI) y corresponde a 84,0 microgramos de epoetina alfa.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Excipientes: fosfato dihidrógeno sódico dihidratado, fosfato disódico dihidratado, cloruro de sodio, glicina, polisorbato 80, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio y agua para preparaciones inyectables. Para mayor información, consultar el prospecto.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Solución inyectable

1 jeringa precargada de 1 ml

6 jeringas precargadas de 1 ml

1 jeringa precargada de 1 ml con protector de seguridad para la aguja

6 jeringas precargadas de 1 ml con protector de seguridad para la aguja

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía subcutánea e intravenosa.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

No agitar.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO****8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar y transportar refrigerado .  
No congelar.

Conservar la jeringa precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.  
Conservar las jeringas precargadas en el embalaje exterior para protegerlas de la luz.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA****11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Hexal AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen, Alemania

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN****15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Epoetin alfa HEXAL 10 000 UI/1 ml

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA/JERINGA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Epoetin alfa HEXAL 10 000 UI/1 ml inyectable

epoetina alfa  
IV/SC

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

**6. OTROS**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR****CARTÓN EXTERIOR****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Epoetin alfa HEXAL 20 000 UI/0,5 ml solución inyectable en jeringa precargada  
epoetina alfa

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

1 jeringa precargada de 0,5 ml contiene 20 000 unidades internacionales (UI) y corresponde a 168,0 microgramos de epoetina alfa.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Excipientes: fosfato dihidrógeno sódico dihidratado, fosfato disódico dihidratado, cloruro de sodio, glicina, polisorbato 80, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio y agua para preparaciones inyectables. Para mayor información, consultar el prospecto.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Solución inyectable

1 jeringa precargada de 0,5 ml

6 jeringas precargadas de 0,5 ml

1 jeringa precargada de 0,5 ml con protector de seguridad para la aguja

4 jeringas precargadas de 0,5 ml con protector de seguridad para la aguja

6 jeringas precargadas de 0,5 ml con protector de seguridad para la aguja

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía subcutánea e intravenosa.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

No agitar.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar y transportar refrigerado.

No congelar.

Conservar la jeringa precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

Conservar las jeringas precargadas en el embalaje exterior para protegerlas de la luz.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA****11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Hexal AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen, Alemania

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN****15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Epoetin alfa HEXAL 20 000 UI/0,5 ml

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA/JERINGA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Epoetin alfa HEXAL 20 000 UI/0,5 ml inyectable

epoetina alfa  
IV/SC

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

**6. OTROS**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR****CARTÓN EXTERIOR****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Epoetin alfa HEXAL 30 000 UI/0,75 ml solución inyectable en jeringa precargada  
epoetina alfa

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

1 jeringa precargada de 0,75 ml contiene 30 000 unidades internacionales (UI) y corresponde a 252,0 microgramos de epoetina alfa.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Excipientes: fosfato dihidrógeno sódico dihidratado, fosfato disódico dihidratado, cloruro de sodio, glicina, polisorbato 80, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio y agua para preparaciones inyectables.  
Para mayor información, consultar el prospecto.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Solución inyectable

1 jeringa precargada de 0,75 ml

6 jeringas precargadas de 0,75 ml

1 jeringa precargada de 0,75 ml con protector de seguridad para la aguja

4 jeringas precargadas de 0,75 ml con protector de seguridad para la aguja

6 jeringas precargadas de 0,75 ml con protector de seguridad para la aguja

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía subcutánea e intravenosa.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

No agitar.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO****8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar y transportar refrigerado.  
No congelar.

Conservar la jeringa precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.  
Conservar las jeringas precargadas en el embalaje exterior para protegerlas de la luz.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA****11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Hexal AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen, Alemania

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN****15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Epoetin alfa HEXAL 30 000 UI/0,75 ml

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA/JERINGA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Epoetin alfa HEXAL 30 000 UI/0,75 ml inyectable

epoetina alfa  
IV/SC

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

**6. OTROS**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR****CARTÓN EXTERIOR****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Epoetin alfa HEXAL 40 000 UI/1 ml solución inyectable en jeringa precargada  
epoetina alfa

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

1 jeringa precargada de 1 ml contiene 40 000 unidades internacionales (UI) y corresponde a 336,0 microgramos de epoetina alfa.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Excipientes: fosfato dihidrógeno sódico dihidratado, fosfato disódico dihidratado, cloruro de sodio, glicina, polisorbato 80, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio y agua para preparaciones inyectables. Para mayor información, consultar el prospecto.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Solución inyectable

1 jeringa precargada de 1 ml

6 jeringas precargadas de 1 ml

1 jeringa precargada de 1 ml con protector de seguridad para la aguja

4 jeringas precargadas de 1 ml con protector de seguridad para la aguja

6 jeringas precargadas de 1 ml con protector de seguridad para la aguja

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía subcutánea e intravenosa.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

No agitar.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar y transportar refrigerado.

No congelar.

Conservar la jeringa precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

Conservar las jeringas precargadas en el embalaje exterior para protegerlas de la luz.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA****11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Hexal AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen, Alemania

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN****15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Epoetin alfa HEXAL 40 000 UI/1 ml

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA/JERINGA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Epoetin alfa HEXAL 40 000 UI/1 ml inyectable

epoetina alfa  
IV/SC

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

**6. OTROS**

## **B. PROSPECTO**

## **Prospecto: información para el paciente**

**Epoetin alfa HEXAL 1 000 UI/0,5 ml solución inyectable en jeringa precargada**

**Epoetin alfa HEXAL 2 000 UI/1 ml solución inyectable en jeringa precargada**

**Epoetin alfa HEXAL 3 000 UI/0,3 ml solución inyectable en jeringa precargada**

**Epoetin alfa HEXAL 4 000 UI/0,4 ml solución inyectable en jeringa precargada**

**Epoetin alfa HEXAL 5 000 UI/0,5 ml solución inyectable en jeringa precargada**

**Epoetin alfa HEXAL 6 000 UI/0,6 ml solución inyectable en jeringa precargada**

**Epoetin alfa HEXAL 7 000 UI/0,7 ml solución inyectable en jeringa precargada**

**Epoetin alfa HEXAL 8 000 UI/0,8 ml solución inyectable en jeringa precargada**

**Epoetin alfa HEXAL 9 000 UI/0,9 ml solución inyectable en jeringa precargada**

**Epoetin alfa HEXAL 10 000 UI/1 ml solución inyectable en jeringa precargada**

**Epoetin alfa HEXAL 20 000 UI/0,5 ml solución inyectable en jeringa precargada**

**Epoetin alfa HEXAL 30 000 UI/0,75 ml solución inyectable en jeringa precargada**

**Epoetin alfa HEXAL 40 000 UI/1 ml solución inyectable en jeringa precargada  
epoetina alfa**

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarlas.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

### **Contenido del prospecto**

1. Qué es Epoetin alfa HEXAL y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Epoetin alfa HEXAL
3. Cómo usar Epoetin alfa HEXAL
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Epoetin alfa HEXAL
6. Contenido del envase e información adicional

### **1. Qué es Epoetin alfa HEXAL y para qué se utiliza**

Epoetin alfa HEXAL contiene el principio activo epoetina alfa, una proteína que estimula a la médula ósea para que produzca más glóbulos rojos, que llevan la hemoglobina (una sustancia que transporta oxígeno). La epoetina alfa es una copia de la proteína humana eritropoyetina y actúa de la misma manera.

**Epoetin alfa HEXAL se usa para tratar la anemia sintomática causada por una enfermedad renal:**

- En niños en hemodiálisis.
- En adultos en hemodiálisis o diálisis peritoneal.
- En adultos con anemia grave que aún no se someten a diálisis.

Si padece una enfermedad renal, puede que tenga un número bajo de glóbulos rojos si su riñón no produce suficiente eritropoyetina (necesaria para la producción de glóbulos rojos). Epoetin alfa HEXAL se receta con el fin de estimular a la médula ósea para que produzca más glóbulos rojos.

**Epoetin alfa HEXAL se usa para tratar la anemia en adultos que reciben quimioterapia** para el tratamiento de tumores sólidos, linfoma maligno o mieloma múltiple (cáncer de la médula ósea) que pueden necesitar una transfusión sanguínea. Epoetin alfa HEXAL puede reducir la necesidad de recibir una transfusión sanguínea en estos pacientes.

**Epoetin alfa HEXAL se usa en adultos con anemia moderada que donan parte de su sangre antes de una intervención quirúrgica**, para que se les pueda readministrar durante la intervención o después de ella. Dado que Epoetin alfa HEXAL estimula la producción de glóbulos rojos, los médicos pueden extraer más sangre de estas personas.

**Epoetin alfa HEXAL se usa en adultos con anemia moderada que están a punto de someterse a una intervención quirúrgica ortopédica mayor** (por ejemplo, intervenciones de reemplazo de cadera o rodilla), para reducir la posible necesidad de transfusiones sanguíneas.

**Epoetin alfa HEXAL se usa para tratar la anemia en adultos con una alteración de médula ósea que provoca una alteración grave de la formación de células sanguíneas (síndromes mielodisplásicos).** Epoetin alfa HEXAL puede reducir la necesidad de una transfusión sanguínea.

## 2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Epoetin alfa HEXAL

### No use Epoetin alfa HEXAL

- **Si es alérgico** a la epoetina alfa o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- **Si le han diagnosticado una aplasia eritrocitaria pura** (la médula ósea no puede producir suficientes glóbulos rojos) después del tratamiento previo con cualquier producto que estimule la producción de glóbulos rojos (incluido Epoetin alfa HEXAL). Ver sección 4.
- **Si tiene presión arterial alta**no correctamente controlada con medicamentos.
- Para estimular la producción de glóbulos rojos (de modo que sus médicos le puedan extraer más sangre), **si no puede recibir transfusiones de su propia sangre** durante la intervención quirúrgica o después de ella.
- **Si está a punto de someterse a una intervención quirúrgica ortopédica electiva mayor** (como, por ejemplo, una intervención de cadera o rodilla) y usted:
  - padece una enfermedad cardiaca grave,
  - padece trastornos graves de las venas y arterias,
  - ha sufrido recientemente un ataque al corazón o un derrame cerebral,
  - no puede tomar medicamentos para hacer menos espesa la sangre.

Puede que Epoetin alfa HEXAL no sea adecuado para usted. Hable con su médico. Algunas personas necesitan medicamentos para reducir el riesgo de que se formen coágulos de sangre durante el tratamiento con Epoetin alfa HEXAL. **Si no puede tomar medicamentos para prevenir la formación de coágulos de sangre, no debe tomar Epoetin alfa HEXAL.**

### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar Epoetin alfa HEXAL.

**Epoetin alfa HEXAL y otros productos que estimulan la producción de glóbulos rojos pueden aumentar el riesgo de formación de coágulos sanguíneos en todos los pacientes. Este riesgo puede ser mayor si usted tiene otros factores de riesgo** para la formación de coágulos sanguíneos (*por ejemplo, si ha tenido un coágulo sanguíneo en el pasado o tiene sobrepeso, diabetes, padece una enfermedad del corazón o se encuentra postrado durante mucho tiempo debido a una intervención quirúrgica o enfermedad*). Informe a su médico acerca de cualquiera de estas cosas. Su médico le ayudará a decidir si Epoetin alfa HEXAL es adecuado para usted.

**Es importante que informe a su médico** si se identifica con alguna de las siguientes situaciones. Es posible que aún así pueda usar Epoetin alfa HEXAL, pero coméntelo antes con su médico.

**Si sabe que padece o ha padecido:**

- **presión arterial alta;**
- **crisis epilépticas o convulsiones;**
- **una enfermedad del hígado;**
- **anemia de otras causas;**
- **porfiria (un trastorno raro de la sangre).**

**Si es un paciente con insuficiencia renal crónica** y, en especial, si no responde bien a Epoetin alfa HEXAL, su médico comprobará su dosis de Epoetin alfa HEXAL, porque aumentar repetidamente la dosis de Epoetin alfa HEXAL si no responde al tratamiento puede aumentar el riesgo de padecer un problema de corazón o de los vasos sanguíneos y podría aumentar el riesgo de infarto de miocardio, apoplejía y muerte.

**Si es un paciente con cáncer**, debe saber que los productos que estimulan la producción de glóbulos rojos (como Epoetin alfa HEXAL) pueden actuar como un factor de crecimiento y por tanto, en teoría, afectar a la progresión del cáncer.

**Dependiendo de su situación individual, puede ser preferible una transfusión sanguínea. Comente esto con su médico.**

**Si es un paciente con cáncer**, debe saber que el uso de Epoetin alfa HEXAL puede asociarse a una menor supervivencia y una mayor tasa de mortalidad en pacientes con cáncer de cabeza y cuello y cáncer de mama metastásico que reciben quimioterapia.

Se han observado **reacciones cutáneas graves**, como síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrolisis epidémica tóxica (NET) con la administración de epoetinas.

El SSJ/NET puede aparecer inicialmente como máculas o manchas circulares de color rojo en escarapela, a menudo con ampollas centrales en el tronco. Pueden aparecer también úlceras en la boca, garganta, nariz, genitales y ojos (irritación y ojos hinchados). Estas erupciones cutáneas graves van precedidas a menudo de fiebre o síntomas de tipo gripal. La erupción cutánea puede progresar a descamación generalizada de la piel y a complicaciones potencialmente mortales.

Si presenta una erupción cutánea grave o alguno de estos otros síntomas de la piel, deje de tomar Epoetin alfa HEXAL y póngase en contacto con su médico o solicite atención médica de inmediato.

**Tenga especial cuidado con otros productos que estimulan la producción de glóbulos rojos:**

Epoetin alfa HEXAL es un producto perteneciente a un grupo de productos que estimulan la producción de glóbulos rojos al igual que la eritropoyetina, que es una proteína humana. Su profesional médico anotará siempre exactamente el producto que usted usa. Si, durante su tratamiento, se le administra un producto perteneciente a este grupo, distinto a Epoetin alfa HEXAL, consulte a su médico o farmacéutico antes de usarlo.

## **Otros medicamentos y Epoetin alfa HEXAL**

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

### **Si es un paciente con hepatitis C y recibe interferón y ribavirina**

Debe comentarlo con su médico, ya que la combinación de epoetina alfa con interferón y rabavirina ha provocado una pérdida del efecto y la aparición de una enfermedad llamada aplasia eritrocitaria pura (AEP), una forma grave de anemia, en casos raros. Epoetin alfa HEXAL no está aprobado para el tratamiento de la anemia asociada a la hepatitis C.

**Si está tomando un medicamento llamado ciclosporina** (que se utiliza, por ejemplo, tras un trasplante de riñón), su médico puede solicitar análisis de sangre para comprobar la concentración de ciclosporina, mientras se encuentre en tratamiento con Epoetin alfa HEXAL.

**Los suplementos de hierro y otros estimulantes de la sangre** pueden aumentar la eficacia de Epoetin alfa HEXAL. Su médico decidirá si es adecuado que los tome.

**Si visita un hospital, clínica o médico de cabecera**, dígales que recibe tratamiento con Epoetin alfa HEXAL, ya que puede afectar a otros tratamientos o resultados de análisis.

### **Embarazo, lactancia y fertilidad**

**Es importante que informe a su médico** si se identifica con alguna de las siguientes situaciones. Es posible que aún así pueda usar Epoetin alfa HEXAL, pero coméntelo antes con su médico:

- **Si está embarazada o en periodo de lactancia**, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

No hay datos sobre los efectos de Epoetin alfa HEXAL en la fertilidad

### **Epoetin alfa HEXAL contiene sodio**

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

## **3. Cómo usar Epoetin alfa HEXAL**

**Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico.** En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

**Su médico le ha realizado análisis de sangre** y ha decidido que necesita Epoetin alfa HEXAL.

Epoetin alfa HEXAL puede administrarse mediante inyección:

- **O bien** en una vena o a través de un tubo que se introduce en una vena (por vía intravenosa).
- **O bien** debajo de la piel (por vía subcutánea).

Su médico decidirá de qué modo se inyectará Epoetin alfa HEXAL. Las inyecciones las realizará habitualmente un médico, un enfermero u otro profesional del sector sanitario. Más adelante y dependiendo del motivo por el que necesiten el tratamiento con Epoetin alfa HEXAL, algunas personas pueden aprender a autoinyectarse el medicamento debajo de la piel: ver *Instrucciones sobre cómo inyectarse Epoetin alfa HEXAL* al final del prospecto.

Epoetin alfa HEXAL no debe usarse:

- después de la fecha de caducidad de la etiqueta y la caja de cartón;

- si usted sabe o cree que puede haberse congelado accidentalmente, o
- si se ha producido una avería en la nevera.

La dosis de Epoetin alfa HEXAL que recibirá se basa en su peso corporal en kilogramos. La causa de su anemia también es un factor que su médico tendrá en cuenta a la hora de decidir la dosis correcta.

**Su médico controlará su presión arterial** periódicamente mientras se encuentre en tratamiento con Epoetin alfa HEXAL.

### Personas con enfermedad renal

- Su médico mantendrá sus niveles de hemoglobina entre 10 y 12 g/dl, ya que un nivel alto de hemoglobina puede aumentar el riesgo de coágulos sanguíneos y de muerte. En los niños, se debe mantener el nivel de hemoglobina entre 9,5 y 11 g/dl.
- **La dosis inicial habitual** de Epoetin alfa HEXAL para adultos y niños es de 50 unidades internacionales (UI) por kilogramo (kg) de peso corporal, administrada tres veces por semana. En los pacientes en diálisis peritoneal, Epoetin alfa HEXAL se puede administrar dos veces por semana.
- Tanto en los adultos como en los niños, Epoetin alfa HEXAL se administra en forma de inyección, bien en una vena (vía intravenosa) o bien a través de un tubo que se introduce en una vena. Cuando no se pueda conseguir fácilmente este acceso (a través de una vena o un tubo), su médico puede decidir que Epoetin alfa HEXAL debe inyectarse bajo la piel (vía subcutánea). En esto se incluyen los pacientes en diálisis y los que todavía no lo están.
- Su médico le solicitará análisis periódicos de sangre para ver cómo está respondiendo la anemia, en general con una frecuencia no superior a cada cuatro semanas, y puede ajustar la dosis. Se debe evitar un aumento de la hemoglobina superior a 2 g/dl durante un período de cuatro semanas.
- Una vez corregida la anemia, su médico seguirá realizándole análisis de sangre periódicos. Es posible que le vuelva a ajustar la dosis y frecuencia de administración de Epoetin alfa HEXAL para mantener su respuesta al tratamiento. Su médico utilizará la mínima dosis eficaz para controlar los síntomas de la anemia.
- Si no responde bien a Epoetin alfa HEXAL, su médico comprobará su dosis y le informará si necesita modificar la dosis de Epoetin alfa HEXAL.
- Si usted recibe un intervalo de dosificación más ampliado (más de una vez por semana) de Epoetin alfa HEXAL, tal vez no mantenga una concentración adecuada de hemoglobina y quizás requiera un aumento de la dosis de Epoetin alfa HEXAL o de la frecuencia de su administración.
- Puede que se le administren suplementos de hierro antes del tratamiento con Epoetin alfa HEXAL y durante el mismo a fin de aumentar su eficacia.
- Si en el momento de inicio de la terapia con Epoetin alfa HEXAL se encuentra usted en tratamiento con diálisis, es posible que haya que ajustar la pauta de diálisis. Su médico decidirá si esto es necesario.

### Adultos en tratamiento con quimioterapia

- Su médico puede iniciar el tratamiento con Epoetin alfa HEXAL si su nivel de hemoglobina es de 10 g/dl o menor.
- Su médico mantendrá sus niveles de hemoglobina entre 10 y 12 g/dl, ya que un nivel alto de hemoglobina puede aumentar el riesgo de coágulos sanguíneos y de muerte.
- La dosis inicial es de 150 UI por kilogramo de peso corporal tres veces por semana, **o bien** 450 UI por kilogramo de peso corporal, una vez por semana.
- Epoetin alfa HEXAL se administra por inyección debajo de la piel.
- Su médico solicitará análisis de sangre y puede ajustar la dosis, dependiendo de cómo responda su anemia al tratamiento con Epoetin alfa HEXAL.
- Puede que se le administren suplementos de hierro antes del tratamiento con Epoetin alfa HEXAL y durante el mismo, a fin de aumentar su eficacia.

- Habitualmente, seguirá en tratamiento con Epoetin alfa HEXAL durante un mes después del fin de la quimioterapia.

#### **Adultos que donan su propia sangre**

- **La dosis habitual** es de 600 UI por kilogramo de peso corporal dos veces a la semana.
- Epoetin alfa HEXAL se administra mediante una inyección intravenosa inmediatamente tras haber donado sangre durante las tres semanas anteriores a la intervención.
- Puede que se le administren suplementos de hierro antes del tratamiento con Epoetin alfa HEXAL y durante el mismo, a fin de aumentar su eficacia.

#### **Adultos programados para una intervención quirúrgica ortopédica mayor**

- **La dosis recomendada** es de 600 UI por kilogramo de peso corporal una vez a la semana.
- Epoetin alfa HEXAL se administra mediante inyección debajo de la piel cada semana durante las tres semanas anteriores a la intervención y el día de la intervención.
- Si existen una necesidad médica de reducir el tiempo previo a la intervención, se le administrará una dosis diaria de 300 UI/kg durante un máximo de diez días antes de la intervención, el día de la intervención y durante los cuatro días inmediatamente después.
- El tratamiento se interrumpirá si los análisis de sangre muestran que su hemoglobina es demasiado alta antes de la intervención.
- Puede que se le administren suplementos de hierro antes del tratamiento con Epoetin alfa HEXAL y durante el mismo a fin de aumentar su eficacia.

#### **Adultos con síndrome mielodisplásico**

- Su médico puede iniciar el tratamiento con Epoetin alfa HEXAL si su nivel de hemoglobina es de 10 g/dl o menor. El objetivo del tratamiento es mantener su nivel de hemoglobina entre 10 y 12 g/dl, dado que un nivel de hemoglobina mayor puede aumentar el riesgo de coágulos sanguíneos y muerte.
- Epoetin alfa HEXAL se administra por inyección debajo de la piel.
- La dosis inicial es de 450 UI por kilo de peso corporal una vez a la semana.
- Su médico solicitará análisis de sangre y puede ajustar la dosis, dependiendo de cómo responda su anemia al tratamiento con Epoetin alfa HEXAL.

#### **Instrucciones sobre cómo inyectarse Epoetin alfa HEXAL**

Cuando se inicia el tratamiento, el personal médico o de enfermería suele inyectar Epoetin alfa HEXAL. Más tarde, su médico puede proponer que usted o su cuidador aprendan a inyectar Epoetin alfa HEXAL bajo la piel (*por vía subcutánea*) por sí mismos.

- **No intente autoinyectarse a no ser que su médico o enfermero le hayan enseñado cómo hacerlo.**
- **Siga exactamente las instrucciones de administración de Epoetin alfa HEXAL indicadas por su médico o enfermero.**
- **Asegúrese de que se inyecta solamente la cantidad de líquido indicada por su médico o enfermero.**
- **Sólo use Epoetin alfa HEXAL si se ha conservado correctamente; ver sección 5, *Conservación de Epoetin alfa HEXAL*.**
- **Antes del uso, deje reposar la jeringa de Epoetin alfa HEXAL hasta que alcance la temperatura ambiente. Esto suele llevar entre 15 y 30 minutos. Use la jeringa en un plazo máximo de 3 días después de sacarla de la nevera.**

**Extraiga sólo una dosis de Epoetin alfa HEXAL de cada jeringa.**

Si Epoetin alfa HEXAL se inyecta debajo de la piel (por vía subcutánea), la cantidad inyectada normalmente no es mayor de un mililitro (1 ml) en una sola inyección.

Epoetin alfa HEXAL se administra solo y no se mezcla con otros líquidos inyectables.

**No agite las jeringas de Epoetin alfa HEXAL.** Una agitación prolongada y energética puede causar daños al producto. Si el producto se ha agitado energicamente, no lo utilice.

Al final de este prospecto, puede encontrar las Instrucciones sobre cómo inyectarse Epoetin alfa HEXAL.

### **Si usa más Epoetin alfa HEXAL del que debe**

Informe inmediatamente a su médico o enfermero si cree que se ha inyectado demasiado Epoetin alfa HEXAL. Es improbable que se produzcan efectos adversos como consecuencia de una sobredosis de Epoetin alfa HEXAL.

### **Si olvidó usar Epoetin alfa HEXAL**

Póngase la siguiente inyección tan pronto como se acuerde. Si queda menos de un día para la siguiente inyección, prescinda de la dosis omitida y continúe con su programa habitual. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, enfermero o farmacéutico.

## **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

**Informe inmediatamente a su médico o enfermero** si nota alguno de los efectos de esta lista.

Se han observado erupciones cutáneas graves, como síndrome de Stevens-Johnson y necrolisis epidémica tóxica, con la administración de epoetinas. Estas reacciones pueden aparecer como máculas o manchas circulares de color rojo en escarapela, a menudo con ampollas centrales en el tronco, descamación de la piel y úlceras en la boca, garganta, nariz, genitales y ojos y pueden ir precedidas de fiebre y síntomas de tipo gripal. Deje de usar Epoetin alfa HEXAL si presenta estos síntomas y póngase en contacto con su médico o solicite atención médica de inmediato. Ver también la sección 2.

#### Efectos adversos muy frecuentes

Pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas.

- **Diarrea.**
- **Sensación de náuseas.**
- **Vómitos.**
- **Fiebre.**
- **Congestión de las vías respiratorias**, como la nariz tapada y dolor de garganta, que se han informado en los pacientes con enfermedad renal que aún no se someten a diálisis.

#### Efectos adversos frecuentes

Pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas.

- **Aumento de la presión arterial.** Los **dolores de cabeza**, especialmente súbitos, lacerantes y de tipo migrañoso, la **sensación de confusión o las convulsiones**, pueden ser signos de un aumento súbito de la presión arterial. Esto precisa un tratamiento urgente. El aumento de la

presión arterial puede hacer necesario el tratamiento con medicamentos (o el ajuste de cualquier medicamento que ya esté tomando para la presión arterial elevada).

- **Coágulos sanguíneos** (entre ellos trombosis venosa profunda y embolia) que pueden requerir tratamiento urgente. Puede padecer **dolor torácico, dificultad al respirar e hinchazón dolorosa y enrojecimiento, generalmente de una pierna** como síntomas.
- **Tos.**
- **Erupción cutánea, que pueden producirse a consecuencia de una reacción alérgica.**
- **Dolor óseo o muscular.**
- **Síntomas de tipo gripal**, como dolor de cabeza, dolores en las articulaciones, sensación de debilidad, escalofríos, cansancio y mareos. Pueden ser más frecuentes al comienzo del tratamiento. Si aparecen estos síntomas durante la inyección en la vena, una administración más lenta de la inyección puede ayudar a evitarlos en el futuro.
- **Enrojecimiento, escozor y dolor en el lugar de la inyección.**
- **Hinchazón de los tobillos, pies o dedos de las manos.**
- **Dolor de brazo o pierna.**

#### Efectos adversos poco frecuentes

Pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas.

- **Niveles altos de potasio en la sangre** que pueden ocasionar un ritmo cardíaco anormal (este es un efecto adverso muy frecuente en los pacientes en hemodiálisis).
- **Convulsiones.**
- **Congestión de la nariz o de las vías respiratorias.**
- **Reacción alérgica.**
- **Habón urticarial.**

#### Efectos adversos raros

Pueden afectar hasta a 1 de cada 1 000 personas.

- **Síntomas de aplasia eritrocitaria pura (AEP)**

La AEP significa que la médula ósea no fabrica una cantidad suficiente de glóbulos rojos. La AEP causa una **anemia súbita y grave**. **Los síntomas son:**

- **Cansancio inusual.**
- **Sensación de mareos.**
- **Dificultad al respirar.**

La AEP se ha notificado en casos muy raros principalmente en pacientes con enfermedad renal después de meses o años de tratamiento con epoetina alfa y otros productos que estimulan la producción de glóbulos rojos.

- Puede producirse un aumento de la cantidad de unas células sanguíneas pequeñas (plaquetas), que normalmente intervienen en la formación de coágulos de sangre, sobre todo al comienzo del tratamiento. Su médico examinará esto.
- Reacción alérgica grave que puede incluir:
  - hinchazón de rostro, labios, boca, lengua o garganta
  - dificultad para tragar o para respirar
  - erupción pruriginosa (habón urticarial)
- Problema con la sangre que puede provocar dolor, orina de color oscuro o mayor sensibilidad de la piel a la luz solar (porfiria).

Si está en tratamiento de hemodiálisis:

- Pueden formarse **coágulos de sangre** (trombosis) en la derivación arteriovenosa de su diálisis. Esto es más probable si usted tiene la presión arterial baja o si su fístula tiene complicaciones.
- Se pueden formar también **coágulos de sangre** en su sistema de hemodiálisis. Su médico puede decidir aumentar la dosis de heparina durante la diálisis.

**Informe a su médico o enfermero inmediatamente** si advierte alguno de estos efectos, o si nota cualquier otro efecto mientras está recibiendo tratamiento con Epoetin alfa HEXAL.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico, enfermero o farmacéutico.

### Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## 5. Conservación de Epoetin alfa HEXAL

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y en la caja después de CAD/EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- Conservar y transportar refrigerado (entre 2 °C y 8 °C).
- Puede sacar Epoetin alfa HEXAL de la nevera y mantenerlo a temperatura ambiente (hasta 25 °C) por un periodo no superior a tres días. Una vez que una jeringa se haya extraído de la nevera y haya alcanzado la temperatura ambiente (hasta 25 °C), debe utilizarse en un plazo de tres días o desecharse.
- No congelar ni agitar.
- Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

No utilice este medicamento si observa

- que puede haberse congelado accidentalmente o
- se ha producido un fallo de la nevera,
- el líquido está coloreado u observa partículas flotando en él,
- el precinto está roto.

**Los medicamentos no se deben tirar por los desagües.** Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. Contenido del envase e información adicional

### Composición de Epoetin alfa HEXAL

- **El principio activo es:** epoetina alfa (para saber la cantidad, consulte la tabla que aparece a continuación).
- **Los demás componentes son:** fosfato dihidrógeno sódico dihidratado, fosfato disódico dihidratado, cloruro de sodio, glicina, polisorbato 80, ácido clorhídrico (para el ajuste del pH), hidróxido de sodio (para el ajuste del pH) y agua para soluciones inyectables.

## **Aspecto del producto y contenido del envase**

Epoetin alfa HEXAL se presenta como una solución inyectable transparente e incolora, para inyección en jeringa precargada. Las jeringas están selladas en un blíster.

<b>Presentación</b>	<b>Presentaciones correspondientes en cantidad/volumen por cada presentación de dosis</b>	<b>Cantidad de epoetina alfa</b>
Jeringas precargadas*	<p><u>2 000 UI/ml:</u> 1 000 UI/0,5 ml 2 000 UI/1 ml</p> <p><u>10 000 UI/ml:</u> 3 000 UI/0,3 ml 4 000 UI/0,4 ml 5 000 UI/0,5 ml 6 000 UI/0,6 ml 7 000 UI/0,7 ml 8 000 UI/0,8 ml 9 000 UI/0,9 ml 10 000 UI/1 ml</p> <p><u>40 000 UI/ml:</u> 20 000 UI/0,5 ml 30 000 UI/0,75 ml 40 000 UI/1 ml</p>	8,4 microgramos 16,8 microgramos  25,2 microgramos 33,6 microgramos 42,0 microgramos 50,4 microgramos 58,8 microgramos 67,2 microgramos 75,6 microgramos 84,0 microgramos  168,0 microgramos 252,0 microgramos 336,0 microgramos

\*Tamaño del envase de 1, 4 o 6 jeringa(s) precargada(s) con o sin protector de seguridad para la aguja. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **Titular de la autorización de comercialización**

Hexal AG  
Industriestr. 25  
83607 Holzkirchen  
Alemania

## **Responsable de la fabricación**

Sandoz GmbH  
Biochemiestr. 10  
6250 Kundl  
Austria

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

**België/Belgique/Belgien**  
Hexal AG  
Tél/Tel: +49 8024 908 0

**България**  
Hexal AG  
Tel.: +49 8024 908 0

**Lietuva**  
Hexal AG  
Tel: +49 8024 908 0

**Luxembourg/Luxemburg**  
Hexal AG  
Tél/Tel: +49 8024 908 0

**Česká republika**

Hexal AG

Tel: +49 8024 908 0

**Danmark/Norge/Ísland/Sverige**

Hexal AG

Tlf/Sími/Tel: +49 8024 908 0

**Deutschland**

Hexal AG

Tel: +49 8024 908 0

**Eesti**

Hexal AG

Tel: +49 8024 908 0

**Ελλάδα**

SANDOZ HELLAS MONΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.

Τηλ: +30 216 600 5000

**España**

Hexal AG

Tel: +49 8024 908 0

**France**

Hexal AG

Tél: +49 8024 908 0

**Hrvatska**

Hexal AG

Tel: +49 8024 908 0

**Ireland**

Hexal AG

Tel: +49 8024 908 0

**Italia**

Hexal AG

Tel: +49 8024 908 0

**Κύπρος**

Hexal AG

Τηλ: +49 8024 908 0

**Latvija**

Sandoz d.d. Latvia filiale

Tel: +371 67 892 006

**Magyarország**

Hexal AG

Tel.: +49 8024 908 0

**Malta**

Hexal AG

Tel: +49 8024 908 0

**Nederland**

Hexal AG

Tel: +49 8024 908 0

**Österreich**

Sandoz GmbH

Tel: +43 5338 2000

**Polska**

Hexal AG

Tel.: +49 8024 908 0

**Portugal**

Hexal AG

Tel: +49 8024 908 0

**România**

Hexal AG

Tel: +49 8024 908 0

**Slovenija**

Hexal AG

Tel: +49 8024 908 0

**Slovenská republika**

Hexal AG

Tel: +49 8024 908 0

**Suomi/Finland**

Hexal AG

Puh/Tel: +49 8024 908 0

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Hexal AG

Tel: +49 8024 908 0

**Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/AAAA}.**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

**Instrucciones de autoinyección (para pacientes con anemia sintomática causada por una enfermedad renal, para pacientes adultos que reciben quimioterapia, pacientes adultos programados sólo para una intervención quirúrgica traumatólogica o pacientes adultos con síndromes mielodisplásicos)**

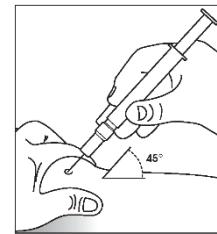
Esta sección contiene información sobre cómo administrarse usted mismo una inyección de Epoetin alfa HEXAL. **Es importante que no intente administrarse la inyección sin que antes su médico o enfermero le haya explicado cómo hacerlo.** Epoetin alfa HEXAL puede suministrarse o no con un protector de seguridad para la aguja, que su médico o enfermero le enseñará a utilizar. Si no está seguro de querer administrarse la inyección usted mismo o tiene alguna pregunta, consulte a su médico o enfermero.

**ADVERTENCIA:** No utilizar si la jeringa se ha caído sobre una superficie dura o se ha dejado caer después de quitar el capuchón de la aguja. No utilizar la jeringa precargada Epoetin alfa HEXAL si está rota. Devuelva la jeringa precargada y su envase a la farmacia.

1. Lávese las manos.
2. Extraiga una jeringa del envase y retire la cápsula de cierre de la aguja. Las jeringas están grabadas con anillos de graduación, a fin de permitir el uso parcial si es necesario. Cada anillo de graduación corresponde a un volumen de 0,1 ml. Si se precisa el uso parcial de la jeringa, elimine la solución no deseada antes de la inyección.
3. Limpie la piel del lugar de la inyección con un algodón impregnado en alcohol.
4. Forme un pliegue en la piel, pellizcando la piel entre el pulgar y el índice.
5. Introduzca la aguja en el pliegue de la piel, con una acción rápida y firme. Inyecte la solución de Epoetin alfa HEXAL tal y como su médico le ha enseñado. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

Jeringa precargada sin protector de seguridad para la aguja

6. Manteniendo la piel pellizcada, presione el émbolo lenta y uniformemente.
7. Una vez inyectado el líquido, retire la aguja y suelte la piel. Aplique presión sobre el lugar de la inyección, con una gasa seca y estéril.
8. Elimine el medicamento no utilizado y todos los materiales que hayan estado en contacto con él. Use cada jeringa sólo para una inyección.



Jeringa precargada con protector de seguridad para la aguja

6. Manteniendo la piel pellizcada, presione el émbolo lenta y uniformemente hasta que se haya administrado la totalidad de la dosis y el émbolo no pueda avanzar más. ¡No deje de mantener la presión sobre el émbolo!
7. Una vez inyectado el líquido, retire la aguja mientras mantiene la presión sobre el émbolo y suelte la piel. Aplique presión sobre el lugar de la inyección, con una gasa seca y estéril.
8. Suelte el émbolo. El protector de seguridad para la aguja se desplazará rápidamente hasta cubrir la aguja.
9. Elimine el medicamento no utilizado y todos los materiales que hayan estado en contacto con él. Use cada jeringa sólo para una inyección.

