Prezentul document conține informațiile aprobate referitoare la produs pentru Epoetin alfa HEXAL, cu evidențierea modificărilor aduse de la procedura anterioară care au afectat informațiile referitoare la produs (EMEA/H/C/000726/WS2534/0103).

Mai multe informații se pot găsi pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/epar/epoetin-alfa-hexal>

**Anexa I**

# REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DEnumirea Comercială a Medicamentului

Epoetin alfa HEXAL 1 000 UI/0,5 ml soluţie injectabilă în seringă preumplută

Epoetin alfa HEXAL 2 000 UI/1 ml soluţie injectabilă în seringă preumplută

Epoetin alfa HEXAL 3 000 UI/0,3 ml soluţie injectabilă în seringă preumplută

Epoetin alfa HEXAL 4 000 UI/0,4 ml soluţie injectabilă în seringă preumplută

Epoetin alfa HEXAL 5 000 UI/0,5 ml soluţie injectabilă în seringă preumplută

Epoetin alfa HEXAL 6 000 UI/0,6 ml soluţie injectabilă în seringă preumplută

Epoetin alfa HEXAL 7 000 UI/0,7 ml soluţie injectabilă în seringă preumplută

Epoetin alfa HEXAL 8 000 UI/0,8 ml soluţie injectabilă în seringă preumplută

Epoetin alfa HEXAL 9 000 UI/0,9 ml soluţie injectabilă în seringă preumplută

Epoetin alfa HEXAL 10 000 UI/1 ml soluţie injectabilă în seringă preumplută

Epoetin alfa HEXAL 20 000 UI/0,5 ml soluţie injectabilă în seringă preumplută

Epoetin alfa HEXAL 30 000 UI/0,75 ml soluţie injectabilă în seringă preumplută

Epoetin alfa HEXAL 40 000 UI/1 ml soluţie injectabilă în seringă preumplută

2. Compoziţia Calitativă şi cantitativă

Epoetin alfa HEXAL 1 000 UI/0,5 ml soluţie injectabilă în seringă preumplută

Fiecare ml de soluţie conţine epoetină alfa\* 2 000 UI echivalent a 16,8 micrograme pe ml

O seringă preumplută a 0,5 ml conţine epoetină alfa 1 000 unităţi internaţionale (UI) echivalent a 8,4 micrograme. \*

Epoetin alfa HEXAL 2 000 UI/1 ml soluţie injectabilă în seringă preumplută

Fiecare ml de soluţie conţine epoetină alfa\* 2 000 UI echivalent a 16,8 micrograme pe ml

O seringă preumplută a 1 ml conţine epoetină alfa 2 000 unităţi internaţionale (UI) echivalent a 16,8 micrograme. \*

Epoetin alfa HEXAL 3 000 UI/0,3 ml soluţie injectabilă în seringă preumplută

Fiecare ml de soluţie conţine epoetină alfa\* 10 000 UI echivalent a 84,0 micrograme pe ml

O seringă preumplută a 0,3 ml conţine epoetină alfa 3 000 unităţi internaţionale (UI) echivalent a 25,2 micrograme. \*

Epoetin alfa HEXAL 4 000 UI/0,4 ml soluţie injectabilă în seringă preumplută

Fiecare ml de soluţie conţine epoetină alfa\* 10 000 UI echivalent a 84,0 micrograme pe ml

O seringă preumplută a 0,4 ml conţine epoetină alfa 4 000 unităţi internaţionale (UI) echivalent a 33,6 micrograme. \*

Epoetin alfa HEXAL 5 000 UI/0,5 ml soluţie injectabilă în seringă preumplută

Fiecare ml de soluţie conţine epoetină alfa\* 10 000 UI echivalent a 84,0 micrograme pe ml

O seringă preumplută a 0,5 ml conţine epoetină alfa 5000 unităţi internaţionale (UI) echivalent a 42,0 micrograme. \*

Epoetin alfa HEXAL 6 000 UI/0,6 ml soluţie injectabilă în seringă preumplută

Fiecare ml de soluţie conţine epoetină alfa\* 10 000 UI echivalent a 84,0 micrograme pe ml

O seringă preumplută a 0,6 ml conţine epoetină alfa 6 000 unităţi internaţionale (UI) echivalent a 50,4 micrograme. \*

Epoetin alfa HEXAL 7 000 UI/0,7 ml soluţie injectabilă în seringă preumplută

Fiecare ml de soluţie conţine epoetină alfa\* 10 000 UI echivalent a 84,0 micrograme pe ml

O seringă preumplută a 0,7 ml conţine epoetină alfa 7 000 unităţi internaţionale (UI) echivalent a 58,8 micrograme. \*

Epoetin alfa HEXAL 8 000 UI/0,8 ml soluţie injectabilă în seringă preumplută

Fiecare ml de soluţie conţine epoetină alfa\* 10 000 UI echivalent a 84,0 micrograme pe ml

O seringă preumplută a 0,8 ml conţine epoetină alfa 8 000 unităţi internaţionale (UI) echivalent a 67,2 micrograme. \*

Epoetin alfa HEXAL 9 000 UI/0,9 ml soluţie injectabilă în seringă preumplută

Fiecare ml de soluţie conţine epoetină alfa\* 10 000 UI echivalent a 84,0 micrograme pe ml

O seringă preumplută a 0,9 ml conţine epoetină alfa 9 000 unităţi internaţionale (UI) echivalent a 75,6 micrograme. \*

Epoetin alfa HEXAL 10 000 UI/1 ml soluţie injectabilă în seringă preumplută

Fiecare ml de soluţie conţine epoetină alfa\* 10 000 UI echivalent a 84,0 micrograme pe ml

O seringă preumplută a 1 ml conţine epoetină alfa 10 000 unităţi internaţionale (UI) echivalent a 84,0 micrograme. \*

Epoetin alfa HEXAL 20 000 UI/0,5 ml soluţie injectabilă în seringă preumplută

Fiecare ml de soluţie conţine epoetină alfa\* 40 000 UI echivalent a 336,0 micrograme pe ml

O seringă preumplută a 0,5 ml conţine epoetină alfa 20 000 unităţi internaţionale (UI) echivalent a 168,0 micrograme. \*

Epoetin alfa HEXAL 30 000 UI/0,75 ml soluţie injectabilă în seringă preumplută

Fiecare ml de soluţie conţine epoetină alfa\* 40 000 UI echivalent a 336,0 micrograme pe ml

O seringă preumplută a 0,75 ml conţine epoetină alfa 30 000 unităţi internaţionale (UI) echivalent a 252,0 micrograme. \*

Epoetin alfa HEXAL 40 000 UI/1 ml soluţie injectabilă în seringă preumplută

Fiecare ml de soluţie conţine epoetină alfa\* 40 000 UI echivalent a 336,0 micrograme pe ml

O seringă preumplută a 1 ml conţine epoetină alfa 40 000 unităţi internaţionale (UI) echivalent a 336,0 micrograme. \*

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

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

3. Forma farmaceutică

Soluţie injectabilă (injecţie) în seringă preumplută

Soluţie limpede, incoloră

4. Date clinice

4.1 Indicaţii terapeutice

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

* la adulţi, copii și adolescenţi cu vârsta cuprinsă între 1 şi 18 ani, care efectuează hemodializă şi la pacienţii adulţi care efectuează dializă peritoneală (vezi pct. 4.4).
* la adulţi cu insuficienţă renală care nu efectuează încă dializă, pentru tratamentul anemiei severe de origine renală însoţită de simptome clinice la pacienți (vezi pct. 4.4).

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

Epoetin alfa HEXAL este indicat la adulţi incluşi într-un program de pre-donare pentru stimularea producerii de sânge autolog. Tratamentul trebuie administrat numai pacienţilor cu anemie moderată (intervalul concentraţiei de hemoglobină [Hb] cuprins între 10 şi13 g/dl [6,2 şi 8,1 mmol/l], fără deficit de fier), dacă procedurile de conservare a sângelui nu sunt disponibile sau sunt insuficiente, când este programată o intervenţie chirurgicală electivă, majoră, care necesită o cantitate mare de sânge (4 sau mai multe unităţi de sânge pentru femei sau 5 sau mai multe unităţi pentru bărbaţi).

Epoetin alfa HEXAL este indicat la adulţi fără deficit de fier, înaintea intervenţiilor chirurgicale ortopedice elective, majore, care au un risc potenţial crescut de a prezenta complicaţii ale transfuziei, pentru reducerea expunerii la transfuzii de sânge alogen. Utilizarea trebuie limitată la pacienţii cu anemie moderată (de exemplu, intervalul concentraţiei de hemoglobină cuprins între 10 şi 13 g/dl sau 6,2 şi 8,1 mmol/l) pentru care nu este disponibil un program de pre-donare şi la care se aşteaptă pierderi moderate de sânge (900 până la 1 800 ml).

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

4.2 Doze şi mod de administrare

Tratamentul cu Epoetin alfa HEXAL trebuie iniţiat sub supravegherea medicilor cu experienţă în tratamentul pacienţilor cu indicaţiile menţionate anterior.

Doze

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

Tratamentul anemiei simptomatice la pacienţi adulţi cu insuficienţă renală cronică

Simptomele şi sechelele anemiei pot varia în funcţie de vârstă, sex şi comorbidităţi asociate; este necesară o evaluare de către medic, a evoluţiei clinice şi stării de sănătate ale fiecărui pacient.

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

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

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

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

Trebuie luate măsuri de precauție la creșterea dozelor de medicament de stimulare a eritropoiezei (MSE) la pacienții cu IRC. La pacienții cu răspuns slab al hemoglobinei la MSE, trebuie luate în considerare explicații alternative pentru răspunsul slab (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Tratamentul cu Epoetin alfa HEXAL este împărţit în două faze – faza de corecţie şi faza de întreţinere.

Pacienţi adulţi care efectuează hemodializă

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

Faza de corecţie

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

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

Faza de întreţinere:

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

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

Pacienţii cu valori iniţiale ale hemoglobinei foarte scăzute (< 6 g/dl sau < 3,75 mmol/l) pot necesita doze de întreţinere mai mari decât pacienţii a căror anemie iniţială este mai puţin severă (> 8 g/dl sau > 5 mmol/l).

Pacienţi adulţi cu insuficienţă renală care nu efectuează încă dializă

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

Faza de corecţie

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

Faza de întreţinere:

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

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

Doza maximă nu trebuie să depăşească 150 UI/kg de 3 ori pe săptămână, 240 UI/kg (până la o doză maximă de 20 000 UI) o dată pe săptămână sau 480 UI/kg (până la o doză maximă de 40 000 UI) o dată la 2 săptămâni.

Pacienţi adulţi care efectuează dializă peritoneală

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

Faza de corecţie

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

Faza de întreţinere

Doza de întreţinere recomandată este cuprinsă între 25 UI/kg şi 50 UI/kg, de 2 ori pe săptămână, în 2 injecţii egale.

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

Tratamentul pacienţilor adulți cu anemie indusă de chimioterapie

Simptomele de anemie şi sechelele acesteia pot varia în funcţie de vârstă, sex şi complicaţiile generale ale bolii; se impune evaluarea, de către medic, a evoluţiei clinice şi stării individuale ale fiecărui pacient.

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

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

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

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

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

* În cazul în care concentraţia hemoglobinei a crescut cu cel puţin 1 g/dl (0,62 mmol/l) sau numărul reticulocitelor a crescut ≥ 40 000 celule/µl faţă de valorile iniţiale după 4 săptămâni de tratament, doza trebuie să rămână la 150 UI/kg de 3 ori pe săptămână sau 450 UI/kg o dată pe săptămână.
* În cazul în care concentraţia hemoglobinei creşte cu mai puţin de 1 g/dl (< 0,62 mmol/l) şi numărul reticulocitelor a crescut cu < 40 000 celule/µl faţă de valorile iniţiale, se creşte doza la 300 UI/kg de 3 ori pe săptămână. Dacă după încă 4 săptămâni de tratament cu 300 UI/kg de 3 ori pe săptămână, hemoglobina a crescut ≥ 1 g/dl (≥ 0,62 mmol/l) sau numărul reticulocitelor a crescut ≥ 40 000 celule/µl, doza trebuie să rămână 300 UI/kg de 3 ori pe săptămână.
* În cazul în care concentraţia hemoglobinei a crescut < 1 g/dl (< 0,62 mmol/l) şi numărul reticulocitelor a crescut < 40 000 celule/µl faţă de valorile iniţiale, răspunsul la tratament este puţin probabil şi tratamentul trebuie întrerupt.

Ajustarea dozei pentru menţinerea concentraţiilor de hemoglobină între 10 g/dl 12 g/dl (6,2 şi 7,5 mmol/l)

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

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

Schema de dozaj recomandată este descrisă în următoarea diagramă:

|  |
| --- |
| 150 UI/kg de 3 ori pe săptămână |
| sau 450 UI/kg o dată pe săptămână |
|  |  |  |  |  |
| timp de 4 săptămâni |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |
|  | Creşterea numărului reticulocitelor ≥ 40 000/µl | Creşterea numărului reticulocitelor < 40 000/µl |
|  | sau creşterea Hb ≥ 1 g/dl | şi creşterea Hb < 1 g/dl |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |
|  |  | Hb ţintă | 300 UI/kg |
|  |  | (≤ 12 g/dl) | de 3 ori pe săptămână |
|  |  |  | timp de 4 săptămâni |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |
|  | Creşterea numărului reticulocitelor ≥ 40 000/µl |  |  |
|  | sau creşterea Hb ≥ 1 g/dl |  |  |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  | Creşterea numărului reticulocitelor < 40 000/µl |
|  |  |  | şi creşterea Hb < 1 g/dl |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  | Oprirea tratamentului |

Pacienţii trebuie monitorizaţi cu atenţie pentru a fi siguri că se utilizează doza minimă aprobată de MSE ce asigură controlul adecvat al simptomelor de anemie.

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

Tratamentul la pacienţi adulţi programaţi pentru o intervenţie chirurgicală incluşi într-un program de pre-donare de sânge autolog

Pacienţii cu anemie uşoară (hematocrit cuprins între 33 şi 39%) care necesită o rezervă de sânge de ≥ 4 unităţi de sânge trebuie trataţi cu Epoetin alfa HEXAL în doză de 600 UI/kg pe cale intravenoasă, de 2 ori pe săptămână, timp de 3 săptămâni înaintea intervenţiei chirurgicale. Epoetin alfa HEXAL trebuie administrat după completarea procedurii de donare de sânge.

Tratamentul pacienţilor adulţi programaţi pentru chirurgie ortopedică majoră electivă:

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

În cazurile în care situaţia clinică impune scurtarea intervalului de timp până la intervenţia chirurgicală la mai puţin de trei săptămâni, trebuie administrat zilnic Epoetin alfa HEXAL 300 UI/kg, pe cale subcutanată timp de 10 zile consecutiv, înaintea intervenţiei chirurgicale, în ziua intervenţiei chirurgicale şi timp de patru zile imediat după aceea.

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

*Tratamentul pacienţilor adulţi cu SMD cu nivel de risc 1 scăzut sau intermediar*

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

Doza iniţială recomandată este Epoetin alfa HEXAL 450 UI/kg (doza totală maximă este de 40 000 UI), administrată subcutanat o dată pe săptămână, cu nu mai puţin de 5 zile între doze.

Trebuie să se realizeze ajustări corespunzătoare ale dozei, pentru a menţine concentraţiile de hemoglobină în intervalul ţintă, de 10 g/dl până la 12 g/dl (6,2 până la 7,5 mmol/l). Se recomandă ca evaluarea iniţială a răspunsului eritroid să se realizeze la 8 până la 12 săptămâni de la iniţierea tratamentului. Creşterile şi scăderile dozei trebuie să se realizeze pas cu pas (consultaţi diagrama de mai jos). Trebuie să se evite concentraţiile hemoglobinei mai mari de 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Creşterea dozei: Doza nu trebuie să crească peste maximul de 1 050 UI/kg (doză totală de 80 000 UI) pe săptămână. Dacă pacientul pierde răspunsul la tratament sau concentraţia hemoglobinei scade cu ≥ 1 g/dl la reducerea dozei, doza trebuie crescută cu un nivel de dozare. Între creşterile succesive ale dozei trebuie să treacă minimum 4 săptămâni.

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

1 050 UI/kg

Simptomele şi sechelele anemiei pot varia în funcţie de vârstă, sex şi comorbidităţi asociate; este necesară o evaluare de către medic, a evoluţiei clinice şi stării de sănătate ale fiecărui pacient.

Copii şi adolescenţi

Tratamentul anemiei simptomatice la pacienţi cu insuficienţă renală cronică care efectuează hemodializă

Simptomele şi sechelele anemiei pot varia în funcţie de vârstă, sex şi comorbidităţi asociate; este necesară o evaluare de către medic, a evoluţiei clinice şi stării de sănătate ale fiecărui pacient.

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

Pacienţii trebuie monitorizaţi cu atenţie pentru a fi siguri că se utilizează doza minimă aprobată de Epoetin alfa HEXAL pentru asigurarea controlului adecvat al anemiei şi al simptomelor de anemie.

Tratamentul cu Epoetin alfa HEXAL este împărţit în două faze - faza de corecţie şi faza de întreţinere.

La pacienţii copii şi adolescenţi care efectuează hemodializă şi la care abordul intravenos este deja disponibil este preferată administrarea medicamentului pe cale intravenoasă.

Faza de corecţie

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

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

Faza de întreţinere:

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

În general, copiii cu greutate sub 30 kg necesită doze de întreţinere mai mari decât copiii cu greutate peste 30 kg şi adulţii. Pacienții copii şi adolescenţi cu valori iniţiale ale hemoglobinei foarte scăzute (< 6,8 g/dl sau < 4,25 mmol/l) pot necesita doze de întreţinere mai mari decât pacienţii cu valori iniţiale ale hemoglobinei mai mari (> 6,8 g/dl sau > 4,25 mmol/l).

Anemia la pacienţii cu insuficienţă renală cronică înainte de inițierea dializei sau care efectuează dializă peritoneală

Siguranţa şi eficacitatea epoetinei alfa la pacienţii cu insuficienţă renală cronică cu anemie înainte de iniţierea dializei sau care efectuează dializă peritoneală nu au fost stabilite. Datele disponibile în prezent pentru administrarea subcutanată a epoetinei alfa la aceste grupe de pacienţi sunt descrise la pct. 5.1, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Tratamentul la pacienți copii şi adolescenţi cu anemie indusă de chimioterapie

Siguranţa şi eficacitatea epoetinei alfa la pacienții copii şi adolescenţi cărora li se administrează chimioterapie nu au fost stabilite (vezi pct. 5.1).

Tratamentul la pacienți copii şi adolescenţi programaţi pentru o intervenţie chirurgicală incluşi într-un program de pre-donare de sânge autolog

Siguranţa şi eficacitatea epoetinei alfa la copii şi adolescenţi nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Tratamentul la pacienți copii şi adolescenţi programaţi pentru chirurgie ortopedică majoră electivă

Siguranţa şi eficacitatea epoetinei alfa la copii şi adolescenţi nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Precauţii care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului.

Înainte de administrare, seringa cu Epoetin alfa HEXAL trebuie lăsată în repaus până când aceasta ajunge la temperatura camerei. Acest lucru necesită, de obicei, între 15 şi 30 minute.

Ca şi în cazul altor medicamente injectabile, verificaţi să nu existe particule în soluţie sau modificări de culoare. Epoetin alfa HEXAL este un medicament steril dar care nu conţine conservanţi, pentru administrare unică. A se administra doza necesară.

Tratamentul anemiei simptomatice la pacienţi adulţi cu insuficienţă renală cronică

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

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

Tratamentul la pacienţi adulţi cu anemie indusă de chimioterapie

Epoetin alfa HEXAL trebuie administrat prin injecţie subcutanată.

Tratamentul la pacienţi adulţi programaţi pentru o intervenţie chirurgicală incluşi într-un program de pre-donare de sânge autolog

Epoetin alfa HEXAL trebuie administrat pe cale intravenoasă.

Tratamentul la pacienţi adulţi programaţi pentru chirurgie ortopedică majoră electivă

Epoetin alfa HEXAL trebuie administrat prin injecţie subcutanată.

*Tratamentul pacienţilor adulţi cu SMD cu nivel de risc 1 scăzut sau intermediar*

Epoetin alfa HEXAL trebuie administrat prin injecţie subcutanată.

Tratamentul anemiei simptomatice la pacienţi copii şi adolescenţi cu insuficienţă renală cronică şi care efectuează hemodializă

La pacienţii copii şi adolescenţi cu insuficienţă renală cronică la care abordul intravenos este disponibil în mod obişnuit (pacienţi care efectuează hemodializă), este de preferat administrarea Epoetin alfa HEXAL pe cale intravenoasă.

Administrare intravenoasă

Se administrează timp de cel puţin unu până la cinci minute, în funcţie de doza totală. La pacienţii hemodializaţi, se poate administra o injecţie în bolus, în timpul şedinţei de dializă, printr-un abord venos adecvat în linia de dializă. Alternativ, injecţia poate fi administrată la sfârşitul şedinţei de dializă prin fistula tubului, urmată de 10 ml soluţie salină izotonă, pentru clătirea tubului şi asigurarea injectării satisfăcătoare a medicamentului în circulaţie (vezi Doze, *Pacienţi adulţi care efectuează hemodializă).*

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

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

Administrare subcutanată

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

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

În situaţiile în care medicul stabileşte că pacientul sau persoana care îl asistă poate administra Epoetin alfa HEXAL pe cale subcutanată în condiţii de siguranţă şi în mod eficient, trebuie oferite instrucţiuni cu privire la dozarea adecvată şi modul de administrare.

*Inele de gradare*

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

„Instrucţiunile privind modul de autoinjectare” pot fi găsite la sfârşitul prospectului.

4.3 Contraindicaţii

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

La pacienţii programaţi pentru o intervenţie chirurgicală ortopedică electivă majoră şi care nu au participat la un program anterior de pre-donare de sânge autolog, administrarea Epoetin alfa HEXAL este contraindicată în cazul în care aceşti pacienţi prezintă boală coronariană severă, boală arterială periferică, boală carotidiană sau boală vasculară cerebrală, inclusiv pacienţi cu infarct miocardic recent sau accident vascular cerebral.

* Pacienţi la care urmează să se efectueze intervenţii chirurgicale şi care, indiferent de motiv, nu pot primi profilaxie antitrombotică adecvată.

4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor de stimulare a eritropoiezei (MSE), denumirea comercială şi numărul lotului ale MSE administrat trebuie înregistrate cu atenție (sau menţionate) în fişa pacientului.

Schimbarea tratamentului de la un MSE la un alt MSE se va realiza numai sub supraveghere corespunzătoare.

Generale

Dacă este necesar, tensiunea arterială trebuie atent monitorizată şi controlată la toţi pacienţii trataţi cu epoetină alfa. Epoetina alfa trebuie utilizată cu atenţie în prezenţa hipertensiunii arteriale netratate, inadecvat tratate sau slab controlate. Poate fi necesară adăugarea sau creşterea dozelor tratamentului antihipertensiv. Dacă tensiunea arterială nu poate fi controlată, tratamentul cu epoetină alfa trebuie întrerupt.

În timpul tratamentului cu epoetină alfa la pacienţi cu valori iniţial normale sau scăzute ale tensiunii arteriale au apărut, de asemenea, crize hipertensive cu encefalopatie şi convulsii, care au necesitat atenţia imediată a unui medic şi tratament medical de urgenţă. O atenţie deosebită trebuie acordată cefaleei bruşte de tip criză migrenoasă, ca posibil semn de avertizare (vezi pct. 4.8).

Epoetina alfa trebuie utilizată cu prudenţă la pacienţii cu epilepsie, antecedente de convulsii sau afecțiuni medicale asociate cu predispoziţie pentru convulsii, cum sunt infecţiile SNC şi metastazele cerebrale.

Epoetina alfa trebuie utilizată cu prudenţă la pacienţii cu insuficienţă hepatică cronică. Siguranţa epoetinei alfa la pacienţii cu alterarea funcției hepatice nu a fost stabilită.

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

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

Concentraţiile plasmatice ale hemoglobinei trebuie monitorizate îndeaproape la toţi pacienţii, din cauza riscului potenţial crescut de evenimente tromboembolice şi potenţial letal când pacienţii sunt trataţi în prezenţa concentraţiilor hemoglobinei superioare intervalelor indicate pentru utilizare.

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

Toate celelalte cauze de anemie (deficit de fier, folat sau vitamina B12, intoxicaţie cu aluminiu, infecţie sau inflamaţie, pierdere de sânge, hemoliză şi fibroză a măduvei osoase de orice cauză) trebuie evaluate şi tratate înainte de iniţierea tratamentului cu epoetină alfa şi atunci când se decide creșterea dozei. În multe cazuri, valorile feritinei serice scad simultan cu creşterea hematocritului. Pentru asigurarea unui răspuns optim la epoetina alfa, trebuie asigurate depozite de fier adecvate și, dacă este necesar, trebuie administrate suplimente de fier (vezi pct. 4.2). Pentru alegerea celei mai bune opțiuni de tratament în funcție de nevoile pacientului, trebuie urmate recomandările actuale privind tratamentul, referitoare la suplimentarea fierului, în combinație cu instrucțiunile cu privire la dozare aprobate și evidențiate în Rezumatul caracteristicilor produsului corespunzător medicației cu fier:

* Pentru pacienţii cu insuficienţă renală cronică, suplimentarea fierului este recomandată dacă valorile feritinei serice sunt sub 100 ng/ml.
* Pentru pacienţii cu cancer, suplimentarea fierului este recomandată dacă saturaţia transferinei este sub 20%.
* Pentru pacienţii incluşi într-un program de pre-donare de sânge autolog, suplimentarea fierului trebuie efectuată cu câteva săptămâni înainte de începerea depozitării prealabile de sânge autolog în scopul obţinerii unor depozite mari de fier înainte de începerea tratamentului cu epoetină alfa şi pe întreaga durată a tratamentului cu epoetină alfa.
* Pentru pacienţii programaţi pentru o intervenţie chirurgicală ortopedică electivă majoră, suplimentarea fierului trebuie efectuată pe întreaga durată a tratamentului cu epoetină alfa. Dacă este posibil, suplimentarea fierului trebuie începută înaintea tratamentului cu epoetină alfa, pentru a se obţine depozite de fier adecvate.

Foarte rar, la pacienţii trataţi cu epoetină alfa a fost observată apariţia sau exacerbarea porfiriei. Epoetina alfa trebuie utilizată cu precauţie la pacienţii cu porfirie.

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

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

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

Aplazia pură a seriei eritrocitare (APSE)

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

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

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

Nu trebuie început niciun tratament cu alt MSE din cauza riscului de reacţii încrucişate.

Tratamentul anemiei simptomatice la pacienţii adulţi, adolescenţi şi copii cu insuficienţă renală cronică

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

La pacienţii cu insuficienţă renală cronică, rata creşterii hemoglobinei trebuie să fie de aproximativ 1 g/dl (0,62 mmol/l) pe lună şi nu trebuie să depăşească 2 g/dl (1,25 mmol/l) pe lună pentru a minimaliza riscul de apariţie a hipertensiunii arteriale.

La pacienţii cu insuficienţă renală cronică, menţinerea concentraţiilor hemoglobinei nu trebuie să depăşească limita superioară a intervalului de concentraţii ale hemoglobinei după cum se recomandă la punctul 4.2. În studiile clinice s‑au observat un risc crescut de deces şi evenimente cardiovasculare grave, atunci când s‑au administrat MSE pentru atingerea unei concentraţii de hemoglobină mai mare de 12 g/dl (7,5 mmol/l).

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

Trebuie luate măsuri de precauție la creșterea dozelor de Epoetin alfa HEXAL la pacienții cu insuficiență renală cronică, deoarece dozele crescute cumulate de epoetină pot fi asociate cu un risc crescut de mortalitate, evenimente cardiovasculare și vasculare cerebrale grave. La pacienții cu răspuns slab al hemoglobinei la epoetine, trebuie luate în considerare explicații alternative pentru răspunsul slab (vezi pct. 4.2 și 5.1).

Pacienţii cu insuficienţă renală cronică cărora li se administrează tratament cu epoetină alfa pe cale subcutanată trebuie monitorizaţi în mod regulat pentru pierderea eficacităţii tratamentului, definită ca răspunsul absent sau scăzut la tratamentul cu epoetină alfa la pacienţii care au răspuns anterior la un asemenea tratament. Aceasta se caracterizează printr-o scădere susţinută a hemoglobinei, în pofida creşterii dozei de epoetină alfa (vezi pct. 4.8).

Este posibil ca la unii pacienți cu intervale de dozare pentru epoetina alfa mai extinse (mai mari decât o dată pe săptămână) să nu se mențină concentrațiile de hemoglobină adecvate (vezi pct. 5.1) și poate fi necesară creșterea dozei de epoetină alfa. Concentrațiile hemoglobinei trebuie monitorizate periodic.

La pacienţii hemodializaţi au apărut tromboze de şunt, în special la pacienţii care au o predispoziţie la hipotensiune arterială sau care manifestă complicaţii la nivelul fistulelor arteriovenoase (de exemplu, stenoze, anevrisme, etc.). La aceşti pacienţi se recomandă un control prealabil al şuntului şi profilaxia trombozei, de exemplu, prin administrarea de acid acetilsalicilic.

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

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

Pe baza informaţiilor disponibile, corectarea anemiei cu epoetină alfa nu accelerează rata progresiei insuficienţei renale la pacienţii adulţi cu insuficienţă renală care nu efectuează încă dializă.

Tratamentul pacienţilor cu anemie indusă de chimioterapie

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

Epoetinele sunt factori de creştere care stimulează în principal producerea eritrocitelor. Receptorii pentru eritropoetină pot fi exprimaţi pe suprafaţa unei varietăţi de celule tumorale. Similar celorlalţi factori de creştere, există preocupări privind faptul că epoetinele ar putea stimula creşterea tumorilor. Rolul MSE asupra progresiei tumorii sau reducerea supravieţuirii fără progresia bolii nu pot fi excluse. În studii clinice controlate, utilizarea epoetinei alfa şi a altor MSE a fost asociată cu un control locoregional scăzut al tumorii sau cu reducerea supravieţuirii globale:

* control locoregional scăzut la pacienţii cu cancer avansat de cap şi gât supuşi radioterapiei, când aceste medicamente sunt administrate pentru a atinge o concentraţie a hemoglobinei mai mare de 14 g/dl (8,7 mmol/l),
* scurtare a supravieţuirii globale şi creşterea cazurilor de deces atribuite progresiei bolii la 4 luni, la pacienţii cu cancer mamar metastatic care au urmat chimioterapie, când aceste medicamente sunt administrate pentru a atinge un interval al concentraţiilor hemoglobinei cuprins între 12 şi 14 g/dl (7,5 şi 8,7 mmol/l),
* risc crescut de deces când aceste medicamente sunt administrate pentru a atinge o concentraţie a hemoglobinei de 12 g/dl (7,5 mmol/l), la pacienţi cu boală malignă activă, cărora nu li s-a administrat chimioterapie şi nici radioterapie. MSE nu sunt indicate pentru a fi utilizate la această categorie de pacienţi,
* creştere observată de 9% a riscului de progresie a bolii sau deces în grupul cu epoetină alfa plus tratament standard, provenită dintr-o analiză primară, şi o creştere de 15% a riscului care nu poate fi exclusă din punct de vedere statistic la pacienții cu cancer mamar metastatic care au urmat chimioterapie, atunci când aceste medicamente sunt administrate pentru a atinge un interval al concentraţiilor hemoglobinei cuprins între 10 şi 12 g/dl (6,2 şi 7,5 mmol/l).

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

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

Pacienţi programaţi pentru o intervenţie chirurgicală incluşi într-un program de pre-donare de sânge autolog

Trebuie respectate toate precauţiile şi avertizările speciale referitoare la programele de pre-donare de sânge autolog, în special cu privire la substituţia de rutină a volumului de sânge.

Pacienţi programaţi pentru chirurgie majoră ortopedică electivă

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

Pacienţii programaţi pentru chirurgie majoră electivă ortopedică trebuie să urmeze profilaxie antitrombotică adecvată, deoarece evenimentele trombotice şi vasculare pot să apară la pacienţii chirurgicali, în special la cei cu afecţiuni cardiace preexistente. În plus, este necesară o precauţie specială în cazul pacienţilor cu predispoziţie în dezvoltarea trombozei venoase profunde (TVP). Mai mult, la pacienţii cu valori iniţiale ale hemoglobinei > 13 g/dl (> 8,1 mmol/l), nu poate fi exclusă posibilitatea ca tratamentul cu epoetină alfa să se asocieze cu un risc crescut al evenimentelor trombotice/vasculare postoperatorii. De aceea, epoetina alfa nu trebuie administrată la pacienţii cu valori iniţiale ale hemoglobinei > 13 g/dl (> 8,1 mmol/l).

Excipienţi

Acest medicament conţine sodiu mai puţin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conţine sodiu”.

4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

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

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

Deoarece ciclosporina se leagă de hematii, există un potenţial de interacţiune între medicamente. Dacă epoetina alfa este administrată concomitent cu ciclosporina, trebuie monitorizate concentraţiile sanguine ale ciclosporinei şi doza de ciclosporină trebuie ajustată dacă creşte hematocritul.

Nu există dovezi care să indice o interacţiune între epoetina alfa şi factorul de stimulare a coloniilor de granulocite (G‑CSF) sau factorul de stimulare a coloniilor de granulocite şi macrofage (GM‑CSF) cu privire la diferenţierea hematologică sau proliferarea probelor bioptice tumorale *in vitro*.

La pacientele adulte cu cancer mamar metastatic, administrarea subcutanată concomitentă de epoetină alfa 40 000 UI/ml cu trastuzumab 6 mg/kg nu a avut efect asupra farmacocineticii trastuzumabului.

4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

Sarcina

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

Alăptarea

Nu se cunoaşte dacă epoetina alfa exogenă se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari.

Epoetina alfa trebuie utilizată cu prudenţă la femeile care alăptează. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu epoetină alfa, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil şi beneficiul tratamentului pentru femeie.

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

Fertilitatea

Nu există studii de evaluare a efectului potenţial al epoetinei alfa asupra fertilităţii masculine şi feminine.

4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

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

4.8 Reacţii adverse

Rezumatul profilului de siguranţă

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

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

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

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

Tabelul de sinteză a reacţiilor adverse

Profilul global de siguranţă al epoetinei alfa a fost evaluat la 2 094 subiecţi cu anemie dintr-un număr total de 3 417 subiecţi, care au participat la 25 studii clinice randomizate, în regim dublu-orb, controlate cu placebo sau cu tratamentul standard. Au fost incluşi 228 subiecţi cu IRC trataţi cu epoetină alfa în cadrul a 4 studii privind IRC (2 studii în predializă [N = 131 subiecţi cu IRC expuşi] şi 2 în dializă [N = 97 subiecţi cu IRC expuşi]); 1 404 subiecţi cu cancer expuşi, în cadrul a 16 studii cu anemie indusă de chimioterapie; 147 subiecţi expuşi în cadrul a 2 studii privind donarea de sânge autolog; 213 subiecţi expuşi în cadrul unui studiu efectuat în perioada preoperatorie şi 102 subiecţi expuşi în cadrul a 2 studii referitoare la SMD. În tabelul de mai jos sunt prezentate reacţiile adverse la medicament, raportate la ≥ 1% dintre subiecţii trataţi cu epoetină alfa în cadrul acestor studii clinice.

Frecvenţa estimată: Foarte frecvente (≥ 1/10); frecvente (≥ 1/100 şi < 1/10); mai puţin frecvente (≥ 1/1 000 şi < 1/100); rare (≥ 1/10 000 şi < 1/1 000); foarte rare (< 1/10 000), cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

| **Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme şi organe (System Organ Classification, SOC)** | **Reacţie adversă (nivelul****termenului preferat)** | **Frecvenţă** |
| --- | --- | --- |
| Tulburări hematologice şi limfatice | Aplazia pură a seriei eritrocitare3,Trombocitemie | Rare |
| Tulburări metabolice şi de nutriţie | Hiperkaliemie1 | Mai puţin frecvente |
| Tulburări ale sistemului imunitar | Hipersensibilitate3 | Mai puţin frecvente |
| Reacţie anafilactică3 | Rare |
| Tulburări ale sistemului nervos | Cefalee | Frecvente |
| Convulsii | Mai puţin frecvente |
| Tulburări vasculare | Hipertensiune arterială, tromboze venoase şi arteriale2 | Frecvente |
| Criză hipertensivă3 | Cu frecvenţă necunoscută |
| Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale | Tuse | Frecvente |
| Congestie a tractului respirator | Mai puţin frecvente |
| Tulburări gastro-intestinale | Diaree, greaţă, vărsături | Foarte frecvente |
| Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat | Erupţie cutanată tranzitorie | Frecvente |
| Urticarie3 | Mai puţin frecvente |
| Angioedem3 | Cu frecvenţă necunoscută |
| Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv | Artralgie, durere osoasă, mialgie, durere la nivelul extremităţilor | Frecvente |
| Afecţiuni congenitale, familiale şi genetice | Porfirie acută3 | Rare |
| Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare | Pirexie | Foarte frecvente |
| Frisoane, simptome asemănătoare gripei, reacţie la locul de injectare, edem periferic | Frecvente |
| Ineficacitatea medicamentului3 | Cu frecvenţă necunoscută |
| Investigaţii diagnostice | Rezultat pozitiv la anticorpi anti-eritropoietină | Rare |
| 1 Frecvente în dializă2 Include evenimente arteriale şi venoase, letale şi neletale, cum sunt tromboza venoasă profundă, emboliile pulmonare, tromboza retiniană, tromboza arterială (inclusiv infarctul miocardic), accidentele vasculare cerebrale (inclusiv infarctul cerebral şi hemoragia cerebrală), atacurile ischemice tranzitorii şi tromboza de şunt (inclusiv echipamentul de dializă) şi tromboza din cadrul anevrismelor cu şunt arteriovenous.3 Prezentate la subpunctul de mai jos şi/sau la punctul 4.4. |

Descrierea reacţiilor adverse selectate

Au fost raportate reacţii de hipersensibilitate, inclusiv cazuri de erupţie cutanată tranzitorie (inclusiv urticarie), reacţii anafilactice şi angioedem (vezi pct. 4.4).

RACS, incluzând SSJ și NET, care pot pune viața în pericol și pot fi letale, au fost raportate în asociere cu tratamentul cu epoetină (vezi pct. 4.4).

În timpul tratamentului cu epoetină alfa la pacienţi cu valori iniţial normale sau scăzute ale tensiunii arteriale au apărut, de asemenea, crize hipertensive cu encefalopatie şi convulsii, care au necesitat atenţia imediată a unui medic şi tratament medical de urgenţă. O atenţie deosebită trebuie acordată cefaleei bruşte de tip criză migrenoasă, ca posibil semn de avertizare (vezi pct. 4.4).

Aplazia pură a seriei eritrocitare mediată de anticorpi a fost raportată foarte rar (în < 1/10 000 cazuri pe pacient an), după luni până la ani de tratament cu epoetină alfa (vezi pct. 4.4). Au fost raportate mai multe cazuri asociate căii de administrare subcutanate, decât căii de administrare intravenoase.

Pacienţii adulţi cu SMD cu nivel de risc 1 scăzut sau intermediar

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

Copii şi adolescenţi cu insuficienţă renală cronică, care efectuează hemodializă

Expunerea pacienţilor copii şi adolescenţi cu insuficienţă renală cronică, care efectuează hemodializă, în cadrul studiilor clinice şi în cadrul experienţei după punerea pe piaţă, este limitată. La această populaţie nu s-au raportat reacţii adverse specifice copiilor şi adolescenţilor, care să nu fi fost menţionate anterior în tabelul de mai sus sau care să nu fi fost compatibile cu boala de fond.

Raportarea reacţiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată prin intermediul sistemului naţional de raportare, astfel cum este menţionat în [Anexa V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

4.9 Supradozaj

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

5. Proprietăţi farmacologice

5.1 Proprietăţi farmacodinamice

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

Epoetin alfa HEXAL este un medicament biosimilar. Informaţii detaliate sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente [http://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu/).

Mecanism de acţiune

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

EPO umană recombinantă (epoetina alfa), exprimată în celule ovariene de hamster chinezesc, are o secvenţă de 165 aminoacizi identică cu EPO urinară umană; cele două forme de EPO nu pot fi diferenţiate pe baza testelor funcţionale. Greutatea moleculară aparentă a eritropoetinei este 32 000 până la 40 000 daltoni.

Eritropoetina este un factor de creştere care stimulează în principal producerea de eritrocite. Receptorii pentru eritropoetină pot fi exprimaţi pe suprafaţa unei varietăţi de celule tumorale.

Efecte farmacodinamice

Voluntari sănătoşi

După administrarea de epoetină alfa în doze unice (20 000‑160 000 UI pe cale subcutanată), s-a observat un răspuns dependent de doză pentru markerii farmacodinamici investigaţi, incluzând: reticulocitele, eritrocitele şi hemoglobina. Pentru modificările numărului procentual al reticulocitelor s-a observat un profil concentraţie-timp definit, cu valoare maximă şi revenire la valorile iniţiale. Pentru eritrocite şi hemoglobină s-a observat un profil mai puţin definit. În general, toţi markerii farmacodinamici au crescut liniar cu doza, atingând răspunsul maxim la cele mai crescute concentraţii ale dozei.

Studiile farmacodinamice ulterioare au explorat doze de 40 000 UI administrate o dată pe săptămână comparativ cu 150 UI/kg de 3 ori pe săptămână. În pofida diferenţelor privind profilurile concentraţie-timp, răspunsul farmacodinamic (măsurat prin modificările numărului procentual al reticulocitelor, hemoglobinei şi numărului total de eritrocite) a fost similar între aceste scheme terapeutice. Alte studii au comparat o schemă terapeutică cu epoetină alfa în doză de 40 000 UI o dată pe săptămână, cu doze bisăptămânale cuprinse între 80 000 UI şi 120 000 UI, administrate pe cale subcutanată. În general, pe baza rezultatelor acestor studii farmacodinamice la subiecţi sănătoşi, schema de dozare cu 40 000 UI o dată pe săptămână pare a fi mai eficientă din punct de vedere al producerii eritrocitelor comparativ cu schemele bisăptămânale, în pofida unei similitudini observate în producerea de reticulocite în schemele terapeutice cu administrare o dată pe săptămână sau bisăptămânale.

Insuficienţa renală cronică

S-a demonstrat că epoetina alfa stimulează eritropoeza la pacienţii cu anemie şi IRC, inclusiv la pacienţii cu dializă sau predializă. Prima dovadă privind răspunsul la epoetină alfa este o creştere a numărului de reticulocite în decurs de 10 zile, urmată de creşteri ale numărului de eritrocite, ale concentraţiei de hemoglobină şi hematocritului, de obicei în decurs de 2 până la 6 săptămâni. Răspunsul hemoglobinei este diferit între pacienţi şi poate fi influenţat de depozitele de fier şi de prezenţa unor probleme medicale concomitente.

Anemia indusă de chimioterapie

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

În cadrul unui studiu care a comparat scheme de dozare de 150 UI/kg, de 3 ori pe săptămână şi 40 000 UI, o dată pe săptămână la subiecţi sănătoşi şi la subiecţi cu anemie şi cancer, profilurile temporale ale modificărilor numărului procentual al reticulocitelor, hemoglobinei şi eritrocitelor totale au fost similare între cele două scheme de dozare, atât la subiecţii sănătoşi, cât şi la cei cu anemie şi cancer. ASC ale parametrilor farmacodinamici respectivi au fost similare între schemele terapeutice de 150 UI/kg, de 3 ori pe săptămână şi 40 000 UI, o dată pe săptămână, atât la subiecţii sănătoşi, cât şi la subiecţii cu anemie şi cancer.

Pacienţi adulţi programaţi pentru o intervenţie chirurgicală incluşi într-un program de pre-donare de sânge autolog

S-a demonstrat că epoetina alfa stimulează producerea de eritrocite pentru a mări depozitele de sânge autolog şi a limita scăderea concentraţiei de hemoglobină la pacienţii adulţi programaţi pentru o intervenţie chirurgicală electivă majoră, la care nu se preconizează depozite prealabile de sânge pentru a satisface necesarul de sânge perioperator complet. Efectele maxime sunt observate la pacienţii cu concentraţie de hemoglobină scăzută (≤ 13 g/dl).

Tratamentul la pacienţii adulţi programaţi pentru chirurgie ortopedică majoră electivă

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

Eficacitate şi siguranţă clinică

Insuficienţa renală cronică

Epoetina alfa a fost studiată în cadrul studiilor clinice cu pacienţi adulţi cu anemie şi IRC, incluzând pacienţi cu hemodializă şi predializă, pentru tratamentul anemiei şi menţinerea valorilor hematocritului în cadrul unui interval de concentraţii ţintă cuprins între 30 şi 36%.

În cadrul studiilor clinice, la doze iniţiale de 50 până la 150 UI/kg, de trei ori pe săptămână, aproximativ 95% dintre toţi pacienţii au răspuns printr-o creştere semnificativă clinic a valorilor hematocritului. După aproximativ două luni de tratament, practic toţi pacienţii erau independenţi de transfuzie. După atingerea valorii ţintă a hematocritului, a fost stabilită doza de întreţinere pentru fiecare pacient.

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

În cadrul unui studiu în regim dublu-orb, controlat cu placebo, multicentric, privind calitatea vieţii la pacienţii cu IRC care efectuau hemodializă, au fost demonstrate îmbunătăţiri semnificative din punct de vedere clinic şi statistic la pacienţii cărora li s-a administrat tratament cu epoetină alfa comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo atunci când s-au măsurat oboseala, simptomele fizice, relaţiile şi depresia (Chestionarul privind boala renală) după şase luni de tratament. Pacienţii din grupul la care s-a administrat tratament cu epoetină alfa au fost, de asemenea, înrolaţi într-un studiu de extensie, în regim deschis, care a demonstrat îmbunătăţiri ale calităţii vieţii, menţinute pentru alte 12 luni.

Pacienţi adulţi cu insuficienţă renală care nu efectuează încă dializă

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

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

Un studiu clinic prospectiv randomizat a evaluat 1 432 pacienţi cu anemie şi insuficienţă renală cronică la care nu se efectua dializă. Pacienţii au fost repartizaţi pentru a primi tratament cu epoetină alfa în scopul menţinerii unei valori a hemoglobinei de 13,5 g/dl (mai mare decât concentraţia de hemoglobină recomandată) sau 11,3 g/dl. A avut loc un eveniment cardiovascular major (deces, infarct miocardic, accident vascular cerebral sau spitalizare pentru insuficienţă cardiacă congestivă) la 125 (18%) dintre cei 715 pacienţi din grupul cu concentraţie mai crescută a hemoglobinei, comparativ cu 97 (14%) dintre cei 717 pacienţi din grupul cu concentraţie mai scăzută a hemoglobinei (indice de risc [IR] 1,3, IÎ 95%: 1,0, 1,7, p = 0,03).

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

Tratamentul pacienţilor cu anemie indusă de chimioterapie

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

Dovezile disponibile sugerează faptul că patologiile hematologice maligne şi tumorile solide răspund în mod egal la tratamentul cu epoetină alfa şi că pacienţii cu sau fără infiltrare tumorală a măduvei osoase răspund în mod egal la tratamentul cu epoetină alfa. În cadrul studiilor clinice cu chimioterapie, a fost demonstrată o intensitate comparabilă a chimioterapiei în grupurile la care s-a administrat epoetină alfa şi placebo, printr-o arie de sub curba concentraţiei plasmatice a neutrofilelor în funcţie de timp similară la pacienţii trataţi cu epoetină alfa şi la cei cărora s-a administrat placebo, şi, de asemenea, printr-un procent similar de pacienţi în grupurile tratate cu epoetină alfa şi la care s-a administrat placebo, la care numărul absolut de neutrofile a scăzut sub 1 000 şi 500 celule/µl.

Într-un studiu prospectiv, randomizat, de tip dublu-orb, controlat cu placebo, efectuat la 375 pacienţi cu anemie şi diferite boli maligne non-mieloide, cărora li s-a administrat chimioterapie fără platină, s-a constatat o reducere semnificativă a sechelelor provocate de anemie (de exemplu, oboseală, scăderea energiei şi reducerea activităţii), măsurate cu ajutorul următoarelor instrumente şi scale: scala generală de evaluare funcţională a anemiei din cursul tratamentului cancerului (FACT‑An), scala de evaluare a oboselii FACT‑An şi scala liniară analogă a cancerului (CLAS). Alte două studii mai mici, randomizate, controlate cu placebo, nu au reuşit să evidenţieze o îmbunătăţire semnificativă a parametrilor privind calitatea vieţii pe scala EORTC‑QLQ‑C30 sau, respectiv, pe scala CLAS.

Supravieţuirea şi progresia tumorii au fost studiate în cinci studii clinice mari, controlate, care au inclus un număr total de 2 833 pacienţi; dintre acestea, patru au fost studii de tip dublu-orb controlate cu placebo şi unul a fost un studiu cu design deschis. Studiile au inclus fie pacienţi cărora le fusese administrată chimioterapie (două studii clinice), fie au utilizat populaţii de pacienţi la care MSE nu sunt indicate: anemie la pacienţii cu cancer cărora nu li se administrează chimioterapie şi pacienţi cu cancer de cap şi gât supuşi radioterapiei. În două studii clinice, concentraţia dorită a hemoglobinei a fost > 13 g/dl (8,1 mmol/l); în celelalte trei studii clinice, aceasta a fost cuprinsă între 12 şi 14 g/dl (7,5 şi 8,7 mmol/l). În studiul cu design deschis, nu au existat diferenţe privind supravieţuirea globală între pacienţii cărora li s-a administrat eritropoetină umană recombinantă şi grupurile de control. În cele patru studii controlate cu placebo, indicele de risc pentru supravieţuirea globală s-a situat în intervalul 1,25 şi 2,47 în favoarea grupurilor de control. Aceste studii au prezentat o creştere consecventă, inexplicabilă, semnificativă din punct de vedere statistic, a mortalităţii la pacienţii cu anemie asociată cu diferite forme comune de cancer, cărora li s-a administrat eritropoetină umană recombinantă, în comparaţie cu grupurile de control. În aceste studii clinice, rezultatele privind supravieţuirea globală nu au putut fi explicate în mod satisfăcător prin diferenţele privind incidenţa trombozei şi complicaţiile asociate acesteia, între pacienţii cărora li s-a administrat eritropoetină umană recombinantă şi cei din grupul de control.

A fost efectuată, de asemenea, o analiză a datelor la nivel de pacient pe mai mult de 13 900 de pacienţi cu cancer (chimioterapie, radioterapie, chimio-radio-terapie sau nicio terapie) care au participat la 53 de studii clinice controlate care implicau mai multe epoetine. Meta-analiza datelor privind supravieţuirea globală a generat o estimare punctuală a riscului relativ de 1,06 în favoarea pacienţilor din grupurile de control (IÎ 95%: 1,00; 1,12; 53 de studii şi 13 933 de pacienţi), iar pentru pacienţii cu cancer cărora li se administra chimioterapie, riscul relativ pentru supravieţuirea globală a fost de 1,04 (IÎ 95%: 0,97; 1,11; 38 de studii şi 10 441 de pacienţi). De asemenea, meta-analizele au indicat în mod sistematic o creştere semnificativă a riscului relativ de evenimente tromboembolice la pacienţii cu cancer cărora li s-a administrat eritropoetină umană recombinantă (vezi pct. 4.4).

A fost efectuat un studiu randomizat, cu design deschis, multicentric, la 2 098 femei cu anemie şi cu cancer mamar metastatic cărora li s-a administrat chimioterapie de primă linie sau de a doua linie. Acesta a fost un studiu de non-inferioritate conceput pentru a exclude o creştere de 15% a riscului de progresie a tumorii sau de deces la administrarea de epoetină alfa plus tratament standard comparativ cu tratamentul standard administrat în monoterapie. La termenul limită de colectare a datelor clinice, supravieţuirea mediană fără progresia bolii (SFP), conform evaluării de către investigator a progresiei bolii, a fost de 7,4 luni în fiecare grup de tratament (IR 1,09, IÎ 95%: 0,99; 1,20), ceea ce arată că obiectivul studiului nu a fost atins. Au existat semnificativ mai puţini pacienţi cărora li s-au administrat transfuzii de masă eritrocitară în grupul cu epoetină alfa plus tratament standard (5,8% comparativ cu 11,4%); cu toate acestea, au existat semnificativ mai mulţi pacienţi cu evenimente vasculare trombotice în grupul cu epoetină alfa plus tratament standard (2,8% comparativ cu 1,4%). La momentul analizei finale, au fost raportate 1 653 de decese. Supravieţuirea globală mediană în grupul cu epoetină alfa plus tratament standard a fost de 17,8 luni, comparativ cu 18,0 luni în grupul cu tratament standard administrat în monoterapie (IR 1,07, IÎ 95%: 0,97; 1,18). Durata mediană până la progresia bolii (DPP) pe baza unei boli progresive determinate de investigator (BP) a fost de 7,5 luni în grupul cu epoetină alfa plus tratament standard şi 7,5 luni în grupul cu tratament standard (IR 1,099, IÎ 95%: 0,998; 1,210). DPP mediană pe baza BP determinate de un comitet independent de evaluare (CIE) a fost de 8,0 luni în grupul cu epoetină alfa plus tratament standard şi 8,3 luni în grupul cu tratament standard (IR 1,033, IÎ 95%: 0,924; 1,156).

Program de pre-donare de sânge autolog

Efectul epoetinei alfa în facilitarea donării de sânge autolog la pacienţii cu valori scăzute ale hematocritului (≤ 39% şi fără anemie subiacentă din cauza deficitului de fier), programaţi pentru o intervenţie chirurgicală ortopedică majoră, a fost evaluat în cadrul unui studiu în regim dublu-orb, controlat cu placebo, la care au participat 204 pacienţi şi în cadrul unui studiu în regim simplu-orb, controlat cu placebo, la care au participat 55 pacienţi.

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

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

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

Chirurgie ortopedică electivă majoră

Efectul epoetinei alfa (300 UI/kg sau 100 UI/kg) asupra expunerii la transfuzii cu sânge alogen a fost evaluat în cadrul unui studiu clinic în regim dublu-orb, controlat cu placebo, la pacienţi adulţi fără deficit de fier, programaţi pentru o intervenţie chirurgicală majoră la nivelul şoldului sau genunchiului. S-a administrat epoetină alfa pe cale subcutanată, timp de 10 zile înainte de intervenţia chirurgicală, în ziua intervenţiei chirurgicale şi timp de patru zile după intervenţia chirurgicală. Pacienţii au fost stratificaţi în funcţie de valoarea iniţială a hemoglobinei (≤ 10 g/dl, între > 10 şi ≤ 13 g/dl şi > 13 g/dl).

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

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

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

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

*Tratamentul pacienţilor adulţi cu SMD cu nivel de risc 1 scăzut sau intermediar*

Un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, placebo-controlat, a evaluat eficacitatea şi siguranţa tratamentului cu epoetină alfa la subiecţi adulţi cu anemie, cu SMD cu nivel de risc 1 scăzut sau intermediar.

Subiecţii au fost stratificaţi după nivelul seric de eritropoetină (sEPO) şi primirea anterioară de transfuzii la momentul selecţiei. Caracteristicile de bază la momentul iniţial pentru pacienţii din stratul cu niveluri < 200 mU/ml sunt prezentate în tabelul de mai jos.

| **Caracteristicile la momentul iniţial ale subiecţilor cu sEPO < 200 mU/ml la momentul selecţiei** |
| --- |
|  | Randomizaţi |
| Total (N)b | Epoetină alfa85a | Placebo45 |
| sEPO la selecţie < 200 mU/ml (N) | 71 | 39 |
| Hemoglobină (g/l) |  |  |
| N | 71 | 39 |
|  | Medie | 92,1 (8,57) | 92,1 (8,51) |
|  | Mediană | 94,0 | 96,0 |
|  | Interval | (71, 109) | (69, 105) |
|  | IÎ 95% pentru medie | (90,1, 94,1) | (89,3, 94,9) |
| Transfuzii anterioare |
| N | 71 | 39 |
| Da | 31 (43,7%) | 17 (43,6%) |
|  | ≤ 2 unităţi eritrocite | 16 (51,6%) | 9 (52,9%) |
|  | > 2 şi ≤ 4 unităţi eritrocite | 14 (45,2%) | 8 (47,1%) |
|  | > 4 unităţi eritrocite | 1 (3,2%) | 0 |
| Nu | 40 (56,3%) | 22 (56,4%) |
|  |  |  |
| a pentru un subiect nu au existat date privind sEPOb în stratul ≥ 200 mU/ml au existat 13 subiecţi în grupul tratat cu epoetină alfa şi 6 subiecţi în grupul tratat cu placebo |

Răspunsul eritroid a fost definit în conformitate cu criteriile Grupului de lucru internaţional (International Working Group, IWG) din 2006, ca o creştere a nivelului hemoglobinei ≥ 1,5 g/dl faţă de momentul iniţial sau o reducere a unităţilor de eritrocite transfuzate cu un număr absolut de cel puţin 4 unităţi la fiecare 8 săptămâni, în comparaţie cu cele 8 săptămâni de dinaintea momentului iniţial şi o durată a răspunsului de cel puţin 8 săptămâni.

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

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

Copii şi adolescenţi

Insuficienţa renală cronică

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

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

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

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

Anemie indusă de chimioterapie

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

În cadrul studiului cu durata de 16 săptămâni (n = 222), la pacienţii trataţi cu epoetină alfa nu a existat niciun efect semnificativ din punct de vedere statistic în ceea ce priveşte scorurile la Inventarul pediatric privind calitatea vieţii sau la Modulul privind cancerul, raportate de pacient sau de părinte, comparativ cu placebo (criteriul final principal de evaluare a eficacităţii). În plus, nu au existat diferenţe statistice în ceea ce priveşte proporţiile de pacienţi care au necesitat transfuzii de masă eritrocitară, între grupul cu epoetină alfa şi grupul cu placebo.

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

5.2 Proprietăţi farmacocinetice

Absorbţie

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

La subiecţii sănătoşi, biodisponibilitatea absolută a epoetinei alfa injectată subcutanat este de aproximativ 20%.

Distribuţie

Volumul mediu de distribuţie a fost de 49,3 ml/kg după administrarea intravenoasă de doze de 50 şi 100 UI/kg la subiecţi sănătoşi. În urma administrării intravenoase de epoetină alfa la subiecţi cu insuficienţă renală cronică, volumul de distribuţie a fost cuprins între 57 şi 107 ml/kg după administrarea unei doze unice (12 UI/kg) şi, respectiv, până la 42–64 ml/kg după administrarea de doze multiple (48–192 UI/kg). Ca urmare, volumul de distribuţie este uşor mai mare comparativ cu spaţiul plasmatic.

Eliminare

Timpul de înjumătăţire al epoetinei alfa după administrarea intravenoasă a unor doze multiple este de aproximativ 4 ore la subiecţi sănătoşi.

Timpul de înjumătăţire în cazul administrării subcutanate este estimat a fi de aproximativ 24 ore la subiecţi sănătoşi.

Valorile medii CL/F pentru schemele terapeutice de 150 UI/kg de 3 ori pe săptămână şi 40 000 UI o dată pe săptămână au fost de 31,2 şi, respectiv, de 12,6 ml/oră şi kg. Valorile medii CL/F pentru schemele terapeutice de 150 UI/kg de 3 ori pe săptămână şi 40 000 UI o dată pe săptămână la pacienţii cu anemie şi cancer au fost de 45,8 şi, respectiv, de 11,3 ml/oră şi kg. La majoritatea pacienţilor cu anemie şi cancer cărora li s-au administrat cicluri de chimioterapie, valoarea CL/F a fost mai mică după administrarea de doze subcutanate de 40 000 UI o dată pe săptămână şi de 150 UI/kg, de 3 ori pe săptămână, comparativ cu valorile observate la subiecţi sănătoşi.

Liniaritate/Non-liniaritate

La subiecţii sănătoşi, s-a observat o creştere proporţională cu doza a concentraţiilor serice de epoetină alfa după administrarea intravenoasă de 150 şi 300 UI/kg, de 3 ori pe săptămână. Administrarea subcutanată a unor doze unice de epoetină alfa de 300 UI/kg până la 2 400 UI/kg a evidențiat o relaţie lineară între Cmax medie şi doză şi între ASC medie şi doză. La subiecţii sănătoşi s-a observat o relaţie inversă între clearance-ul aparent şi doză.

În studii de explorare a extinderii intervalului de dozare (40 000 UI o dată pe săptămână şi 80 000, 100 000 şi 120 000 UI de două ori pe săptămână), s-a observat o relaţie lineară dar neproporţională cu doza între Cmax medie şi doză şi între ASC medie şi doză la starea de echilibru.

Relaţii farmacocinetice/farmacodinamice

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

Copii şi adolescenţi

S-a raportat un timp de înjumătăţire de aproximativ 6,2 până la 8,7 ore la subiecţii copii şi adolescenţi cu insuficienţă renală cronică, în urma administrării intravenoase de doze multiple de epoetină alfa. Profilul farmacocinetic al epoetinei alfa la copii şi adolescenţi pare a fi similar cu cel de la adulţi.

Datele de farmacocinetică la nou-născuţi sunt limitate.

Un studiu efectuat la 7 nou-născuţi prematuri, cu greutate foarte scăzută la naştere, şi la 10 adulţi sănătoşi cărora li s-a administrat eritropoetină i.v. a sugerat că volumul de distribuţie a fost de aproximativ 1,5 până la 2 ori mai mare la nou-născuţii prematuri decât la adulţii sănătoşi, iar clearance-ul a fost de aproximativ 3 ori mai mare la nou-născuţii prematuri decât la adulţii sănătoşi.

Insuficienţă renală

La pacienţii cu insuficienţă renală cronică, timpul de înjumătăţire al epoetinei alfa administrată pe cale intravenoasă este uşor prelungit, de aproximativ 5 ore, comparativ cu subiecţii sănătoşi.

5.3 Date preclinice de siguranţă

În studii toxicologice cu doze repetate, efectuate la câini şi şobolani, dar nu la maimuţe, tratamentul cu epoetină alfa a fost asociat cu fibroza subclinică a măduvei osoase. Fibroza măduvei osoase este o complicaţie cunoscută a insuficienţei renale cronice la om şi poate fi legată de hiperparatiroidismul secundar sau de factori necunoscuţi. Incidenţa fibrozei măduvei osoase nu a fost crescută într-un studiu la pacienţi hemodializaţi care au fost trataţi cu epoetină alfa timp de 3 ani, comparativ cu grupul corespunzător de control al pacienţilor dializaţi care nu au fost trataţi cu epoetină alfa.

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

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

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

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

6. ProprietăŢi farmaceutice

6.1 Lista excipienţilor

Dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat

Fosfat disodic dihidrat

Clorură de sodiu

Glicină

Polisorbat 80

Apă pentru preparate injectabile

Acid clorhidric (pentru ajustarea pH‑ului)

Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH‑ului)

6.2 Incompatibilităţi

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

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

A se păstra şi transporta la frigider (2 °C – 8 °C). Această temperatură trebuie strict menţinută până în momentul administrării medicamentului pacientului.

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

A nu se congela sau agita.

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

6.5 Natura şi conţinutul ambalajului

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

Epoetin alfa HEXAL 1 000 UI/0,5 ml soluţie injectabilă în seringă preumplută

Fiecare seringă preumplută conţine 0,5 ml de soluţie.

Cutii cu 1 sau 6 seringi.

Epoetin alfa HEXAL 2 000 UI/1 ml soluţie injectabilă în seringă preumplută

Fiecare seringă preumplută conţine 1 ml de soluţie.

Cutii cu 1 sau 6 seringi.

Epoetin alfa HEXAL 3 000 UI/0,3 ml soluţie injectabilă în seringă preumplută

Fiecare seringă preumplută conţine 0,3 ml de soluţie.

Cutii cu 1 sau 6 seringi.

Epoetin alfa HEXAL 4 000 UI/0,4 ml soluţie injectabilă în seringă preumplută

Fiecare seringă preumplută conţine 0,4 ml de soluţie.

Cutii cu 1 sau 6 seringi.

Epoetin alfa HEXAL 5 000 UI/0,5 ml soluţie injectabilă în seringă preumplută

Fiecare seringă preumplută conţine 0,5 ml de soluţie.

Cutii cu 1 sau 6 seringi.

Epoetin alfa HEXAL 6 000 UI/0,6 ml soluţie injectabilă în seringă preumplută

Fiecare seringă preumplută conţine 0,6 ml de soluţie.

Cutii cu 1 sau 6 seringi.

Epoetin alfa HEXAL 7 000 UI/0,7 ml soluţie injectabilă în seringă preumplută

Fiecare seringă preumplută conţine 0,7 ml de soluţie.

Cutii cu 1 sau 6 seringi.

Epoetin alfa HEXAL 8 000 UI/0,8 ml soluţie injectabilă în seringă preumplută

Fiecare seringă preumplută conţine 0,8 ml de soluţie.

Cutii cu 1 sau 6 seringi.

Epoetin alfa HEXAL 9 000 UI/0,9 ml soluţie injectabilă în seringă preumplută

Fiecare seringă preumplută conţine 0,9 ml de soluţie.

Cutii cu 1 sau 6 seringi.

Epoetin alfa HEXAL 10 000 UI/1 ml soluţie injectabilă în seringă preumplută

Fiecare seringă preumplută conţine 1 ml de soluţie.

Cutii cu 1 sau 6 seringi.

Epoetin alfa HEXAL 20 000 UI/0,5 ml soluţie injectabilă în seringă preumplută

Fiecare seringă preumplută conţine 0,5 ml de soluţie.

Cutii cu 1, 4 sau 6 seringi.

Epoetin alfa HEXAL 30 000 UI/0,75 ml soluţie injectabilă în seringă preumplută

Fiecare seringă preumplută conţine 0,75 ml de soluţie.

Cutii cu 1, 4 sau 6 seringi.

Epoetin alfa HEXAL 40 000 UI/1 ml soluţie injectabilă în seringă preumplută

Fiecare seringă preumplută conţine 1 ml de soluţie.

Cutii cu 1, 4 sau 6 seringi.

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

6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor şi alte instrucţiuni de manipulare

Epoetin alfa HEXAL nu trebuie folosit şi trebuie eliminat

* dacă lichidul este colorat sau se observă particule care plutesc în acesta,
* dacă sigiliul este distrus,
* dacă se cunoaşte sau se presupune faptul că soluţia ar fi putut fi congelată din greşeală, sau
* dacă a existat o defecţiune a frigiderului.

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

Utilizarea seringii preumplute cu apărătoare de siguranţă pentru ac

Apărătoarea de siguranţă pentru ac acoperă acul după injectare, pentru a preveni leziunile prin înţeparea cu acul. Aceasta nu afectează funcţionarea normală a seringii. Apăsaţi pistonul încet, uniform, până când s‑a administrat întreaga doză şi pistonul nu mai poate fi apăsat. În timp ce menţineţi pistonul apăsat, scoateţi seringa din pacient. Apărătoarea de siguranţă pentru ac va acoperi acul când se eliberează pistonul.

Utilizarea seringii preumplute fără apărătoare de siguranţă pentru ac

Administraţi doza conform protocolului standard.

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

7. Deţinătorul AUtorizaţiei de Punere pe piaţă

Hexal AG

Industriestr. 25

83607 Holzkirchen

Germania

8. Numărul(ele) autorizaţiei de punere pe piaţă

Epoetin alfa HEXAL 1 000 UI/0,5 ml soluţie injectabilă în seringă preumplută

EU/1/07/411/001

EU/1/07/411/002

EU/1/07/411/027

EU/1/07/411/028

Epoetin alfa HEXAL 2 000 UI/1 ml soluţie injectabilă în seringă preumplută

EU/1/07/411/003

EU/1/07/411/004

EU/1/07/411/029

EU/1/07/411/030

Epoetin alfa HEXAL 3 000 UI/0,3 ml soluţie injectabilă în seringă preumplută

EU/1/07/411/005

EU/1/07/411/006

EU/1/07/411/031

EU/1/07/411/032

Epoetin alfa HEXAL 4 000 UI/0,4 ml soluţie injectabilă în seringă preumplută

EU/1/07/411/007

EU/1/07/411/008

EU/1/07/411/033

EU/1/07/411/034

Epoetin alfa HEXAL 5 000 UI/0,5 ml soluţie injectabilă în seringă preumplută

EU/1/07/411/009

EU/1/07/411/010

EU/1/07/411/035

EU/1/07/411/036

Epoetin alfa HEXAL 6 000 UI/0,6 ml soluţie injectabilă în seringă preumplută

EU/1/07/411/011

EU/1/07/411/012

EU/1/07/411/037

EU/1/07/411/038

Epoetin alfa HEXAL 7 000 UI/0,7 ml soluţie injectabilă în seringă preumplută

EU/1/07/411/017

EU/1/07/411/018

EU/1/07/411/039

EU/1/07/411/040

Epoetin alfa HEXAL 8 000 UI/0,8 ml soluţie injectabilă în seringă preumplută

EU/1/07/411/013

EU/1/07/411/014

EU/1/07/411/041

EU/1/07/411/042

Epoetin alfa HEXAL 9 000 UI/0,9 ml soluţie injectabilă în seringă preumplută

EU/1/07/411/019

EU/1/07/411/020

EU/1/07/411/043

EU/1/07/411/044

Epoetin alfa HEXAL 10 000 UI/1 ml soluţie injectabilă în seringă preumplută

EU/1/07/411/015

EU/1/07/411/016

EU/1/07/411/045

EU/1/07/411/046

Epoetin alfa HEXAL 20 000 UI/0,5 ml soluţie injectabilă în seringă preumplută

EU/1/07/411/021

EU/1/07/411/022

EU/1/07/411/047

EU/1/07/411/053

EU/1/07/411/048

Epoetin alfa HEXAL 30 000 UI/0,75 ml soluţie injectabilă în seringă preumplută

EU/1/07/411/023

EU/1/07/411/024

EU/1/07/411/049

EU/1/07/411/054

EU/1/07/411/050

Epoetin alfa HEXAL 40 000 UI/1 ml soluţie injectabilă în seringă preumplută

EU/1/07/411/025

EU/1/07/411/026

EU/1/07/411/051

EU/1/07/411/055

EU/1/07/411/052

9. Data primei autorizări sau a reînnoirii autorizaţiei

Data primei autorizări: 28 august 2007

Data ultimei reînnoiri a autorizaţiei: 18 iunie 2012

10. DATa revizuirii textului

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente [http://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu/)/.

**ANEXA II**

A. FABRICANŢII SUBSTANŢEI BIOLOGIC ACTIVE ŞI fabricantul RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

B. CONDIŢII sau restricţii privind furnizarea şi utilizarea

C. ALTE CONDIŢII ŞI CERINŢE ALE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

D. condiŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ŞI EFICACE A MEDICAMENTULUI

# A. FABRICANTUL SUBSTANŢEI BIOLOGIC ACTIVE ŞI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele şi adresa fabricantului substanţei biologic active

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC

Kolodvorska cesta 27

1234 Menges

Slovenia

Numele şi adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Sandoz GmbH

Biochemiestr. 10

6250 Kundl

Austria

# B. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREA

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

# C. ALTE CONDIŢII ŞI CERINŢE ALE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

* Rapoartele periodice actualizate privind siguranţa

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

# D. CONDIŢII SAU RESTRICŢII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ŞI EFICACE A MEDICAMENTULUI

* Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activităţile și intervențiile de farmacovigilenţă necesare detaliate în PMR aprobat şi prezentat în modulul 1.8.2 al autorizaţiei de punere pe piaţă şi orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

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

**ANEXA III**

Etichetarea şi prospectul

# A. ETICHETAREA

informaţii care trebuie să apară pe ambalajul secundar

CUTIE

1. Denumirea comercială a medicamentului

Epoetin alfa HEXAL 1 000 UI/0,5 ml soluţie injectabilă în seringă preumplută

epoetină alfa

2. Declararea Substanţei(SUBSTANȚElor) active

1 seringă preumplută a 0,5 ml conţine epoetină alfa 1 000 unităţi internaţionale (UI) echivalent a 8,4 micrograme.

3. Lista excipienţilor

Excipienţi: dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat, fosfat disodic dihidrat, clorură de sodiu, glicină, polisorbat 80, acid clorhidric, hidroxid de sodiu, apă pentru preparate injectabile.

Vezi prospectul pentru informaţii suplimentare.

4. forma farmaceutică şi conţinutul

Soluţie injectabilă

1 seringă preumplută a 0,5 ml

6 seringi preumplute a câte 0,5 ml

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

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

5. Modul şi calea(căile) de administrare

Administrare subcutanată şi intravenoasă.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

A nu se agita.

6. Atenţionare specială privind faptul că medicamentul nu trebuie păstrat la vederea şi îndemâna copiilor

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

7. Altă(E) Atenţionare(ĂRi) specială(E), DACĂ este(SUNT) necesară(E)

8. data de expirare

EXP

9. condiţii speciale de păstrare

A se păstra şi transporta la frigider.

A nu se congela.

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

A se ține seringile preumplute în cutie, pentru a fi protejate de lumină.

10. precauţii speciale privind eliminarea medicamentelor neutilizate sau a materialelor reziduale provenite din astfel de medicamente, dacă este cazul

11. numele şi adresa deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă

Hexal AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen, Germania

12. numărul(ele) autorizaţiei de punere pe piaţă

EU/1/07/411/001

EU/1/07/411/002

EU/1/07/411/027

EU/1/07/411/028

13. seria de fabricaţie

Lot

14. clasificare generală privind modul de eliberare

15. INSTRUCţiuni de utilizare

16. INFORMAţii în braille

Epoetin alfa HEXAL 1 000 UI/0,5 ml

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC

SN

NN

MINIMUM de informaţii care trebuie să apară pe ambalajele primare mici

eticheta/SERINGĂ

1. denumirea comercială a medicamentului şi calea(căile) de administrare

Epoetin alfa HEXAL 1 000 UI/0,5 ml injecţie

epoetină alfa

i.v./s.c.

2. modul de administrare

3. data de expirare

EXP

4. seria de fabricaţie

Lot

5. conţinutul pe masă, volum SAU unitatea de doză

6. alte informaţii

informaţii care trebuie să apară pe ambalajul secundar

CUTIE

1. Denumirea comercială a medicamentului

Epoetin alfa HEXAL 2 000 UI/1 ml soluţie injectabilă în seringă preumplută

epoetină alfa

2. Declararea Substanţei(SUBSTANȚElor) active

1 seringă preumplută a 1 ml conţine epoetină alfa 2 000 unităţi internaţionale (UI) echivalent a 16,8 micrograme.

3. Lista excipienţilor

Excipienţi: dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat, fosfat disodic dihidrat, clorură de sodiu, glicină, polisorbat 80, acid clorhidric, hidroxid de sodiu, apă pentru preparate injectabile.

Vezi prospectul pentru informaţii suplimentare.

4. forma farmaceutică şi conţinutul

Soluţie injectabilă

1 seringă preumplută a 1 ml

6 seringi preumplute a câte 1 ml

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

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

5. Modul şi calea(căile) de administrare

Administrare subcutanată şi intravenoasă.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

A nu se agita.

6. Atenţionare specială privind faptul că medicamentul nu trebuie păstrat la vederea şi îndemâna copiilor

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

7. Altă(E) Atenţionare(ĂRi) specială(E), DACĂ este(SUNT) necesară(E)

8. data de expirare

EXP

9. condiţii speciale de păstrare

A se păstra şi transporta la frigider .

A nu se congela.

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

A se ține seringile preumplute în cutie, pentru a fi protejate de lumină.

10. precauţii speciale privind eliminarea medicamentelor neutilizate sau a materialelor reziduale provenite din astfel de medicamente, dacă este cazul

11. numele şi adresa deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă

Hexal AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen, Germania

12. numărul(ele) autorizaţiei de punere pe piaţă

EU/1/07/411/003

EU/1/07/411/004

EU/1/07/411/029

EU/1/07/411/030

13. seria de fabricaţie

Lot

14. clasificare generală privind modul de eliberare

15. INSTRUCţiuni de utilizare

16. INFORMAţii în braille

Epoetin alfa HEXAL 2 000 UI/1 ml

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC

SN

NN

MINIMUM de informaţii care trebuie să apară pe ambalajele primare mici

eticheta/SERINGĂ

1. denumirea comercială a medicamentului şi calea(căile) de administrare

Epoetin alfa HEXAL 2 000 UI/1 ml injecţie

epoetină alfa

i.v./s.c.

2. modul de administrare

3. data de expirare

EXP

4. seria de fabricaţie

Lot

5. conţinutul pe masă, volum SAU unitatea de doză

6. alte informaţii

informaţii care trebuie să apară pe ambalajul secundar

CUTIE

1. Denumirea comercială a medicamentului

Epoetin alfa HEXAL 3 000 UI/0,3 ml soluţie injectabilă în seringă preumplută

epoetină alfa

2. Declararea Substanţei(SUBSTANȚElor) active

1 seringă preumplută a 0,3 ml conţine epoetină alfa 3 000 unităţi internaţionale (UI) echivalent a 25,2 micrograme.

3. Lista excipienţilor

Excipienţi: dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat, fosfat disodic dihidrat, clorură de sodiu, glicină, polisorbat 80, acid clorhidric, hidroxid de sodiu, apă pentru preparate injectabile.

Vezi prospectul pentru informaţii suplimentare.

4. forma farmaceutică şi conţinutul

Soluţie injectabilă

1 seringă preumplută a 0,3 ml

6 seringi preumplute a câte 0,3 ml

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

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

5. Modul şi calea(căile) de administrare

Administrare subcutanată şi intravenoasă.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

A nu se agita.

6. Atenţionare specială privind faptul că medicamentul nu trebuie păstrat la vederea şi îndemâna copiilor

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

7. Altă(E) Atenţionare(ĂRi) specială(E), DACĂ este(SUNT) necesară(E)

8. data de expirare

EXP

9. condiţii speciale de păstrare

A se păstra şi transporta la frigider.

A nu se congela.

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

A se ține seringile preumplute în cutie, pentru a fi protejate de lumină.

10. precauţii speciale privind eliminarea medicamentelor neutilizate sau a materialelor reziduale provenite din astfel de medicamente, dacă este cazul

11. numele şi adresa deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă

Hexal AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen, Germania

12. numărul(ele) autorizaţiei de punere pe piaţă

EU/1/07/411/005

EU/1/07/411/006

EU/1/07/411/031

EU/1/07/411/032

13. seria de fabricaţie

Lot

14. clasificare generală privind modul de eliberare

15. INSTRUCţiuni de utilizare

16. INFORMAţii în braille

Epoetin alfa HEXAL 3 000 UI/0,3 ml

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC

SN

NN

MINIMUM de informaţii care trebuie să apară pe ambalajele primare mici

eticheta/SERINGĂ

1. denumirea comercială a medicamentului şi calea(căile) de administrare

Epoetin alfa HEXAL 3 000 UI/0,3 ml injecţie

epoetină alfa

i.v./s.c.

2. modul de administrare

3. data de expirare

EXP

4. seria de fabricaţie

Lot

5. conţinutul pe masă, volum SAU unitatea de doză

6. alte informaţii

informaţii care trebuie să apară pe ambalajul secundar

CUTIE

1. Denumirea comercială a medicamentului

Epoetin alfa HEXAL 4 000 UI/0,4 ml soluţie injectabilă în seringă preumplută

epoetină alfa

2. Declararea Substanţei(SUBSTANȚElor) active

1 seringă preumplută a 0,4 ml conţine epoetină alfa 4 000 unităţi internaţionale (UI) echivalent a 33,6 micrograme.

3. Lista excipienţilor

Excipienţi: dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat, fosfat disodic dihidrat, clorură de sodiu, glicină, polisorbat 80, acid clorhidric, hidroxid de sodiu, apă pentru preparate injectabile.

Vezi prospectul pentru informaţii suplimentare.

4. forma farmaceutică şi conţinutul

Soluţie injectabilă

1 seringă preumplută a 0,4 ml

6 seringi preumplute a câte 0,4 ml

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

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

5. Modul şi calea(căile) de administrare

Administrare subcutanată şi intravenoasă.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

A nu se agita.

6. Atenţionare specială privind faptul că medicamentul nu trebuie păstrat la vederea şi îndemâna copiilor

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

7. Altă(E) Atenţionare(ĂRi) specială(E), DACĂ este(SUNT) necesară(E)

8. data de expirare

EXP

9. condiţii speciale de păstrare

A se păstra şi transporta la frigider.

A nu se congela.

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

A se ține seringile preumplute în cutie, pentru a fi protejate de lumină.

10. precauţii speciale privind eliminarea medicamentelor neutilizate sau a materialelor reziduale provenite din astfel de medicamente, dacă este cazul

11. numele şi adresa deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă

Hexal AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen, Germania

12. numărul(ele) autorizaţiei de punere pe piaţă

EU/1/07/411/007

EU/1/07/411/008

EU/1/07/411/033

EU/1/07/411/034

13. seria de fabricaţie

Lot

14. clasificare generală privind modul de eliberare

15. INSTRUCţiuni de utilizare

16. INFORMAţii în braille

Epoetin alfa HEXAL 4 000 UI/0,4 ml

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC

SN

NN

MINIMUM de informaţii care trebuie să apară pe ambalajele primare mici

eticheta/SERINGĂ

1. denumirea comercială a medicamentului şi calea(căile) de administrare

Epoetin alfa HEXAL 4 000 UI/0,4 ml injecţie

epoetină alfa

i.v./s.c.

2. modul de administrare

3. data de expirare

EXP

4. seria de fabricaţie

Lot

5. conţinutul pe masă, volum SAU unitatea de doză

6. alte informaţii

informaţii care trebuie să apară pe ambalajul secundar

CUTIE

1. Denumirea comercială a medicamentului

Epoetin alfa HEXAL 5 000 UI/0,5 ml soluţie injectabilă în seringă preumplută

epoetină alfa

2. Declararea Substanţei(SUBSTANȚElor) active

1 seringă preumplută a 0,5 ml conţine epoetină alfa 5 000 unităţi internaţionale (UI) echivalent a 42,0 micrograme.

3. Lista excipienţilor

Excipienţi: dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat, fosfat disodic dihidrat, clorură de sodiu, glicină, polisorbat 80, acid clorhidric, hidroxid de sodiu, apă pentru preparate injectabile.

Vezi prospectul pentru informaţii suplimentare.

4. forma farmaceutică şi conţinutul

Soluţie injectabilă

1 seringă preumplută a 0,5 ml

6 seringi preumplute a câte 0,5 ml

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

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

5. Modul şi calea(căile) de administrare

Administrare subcutanată şi intravenoasă.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

A nu se agita.

6. Atenţionare specială privind faptul că medicamentul nu trebuie păstrat la vederea şi îndemâna copiilor

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

7. Altă(E) Atenţionare(ĂRi) specială(E), DACĂ este(SUNT) necesară(E)

8. data de expirare

EXP

9. condiţii speciale de păstrare

A se păstra şi transporta la frigider.

A nu se congela.

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

A se ține seringile preumplute în cutie, pentru a fi protejate de lumină.

10. precauţii speciale privind eliminarea medicamentelor neutilizate sau a materialelor reziduale provenite din astfel de medicamente, dacă este cazul

11. numele şi adresa deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă

Hexal AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen, Germania

12. numărul(ele) autorizaţiei de punere pe piaţă

EU/1/07/411/009

EU/1/07/411/010

EU/1/07/411/035

EU/1/07/411/036

13. seria de fabricaţie

Lot

14. clasificare generală privind modul de eliberare

15. INSTRUCţiuni de utilizare

16. INFORMAţii în braille

Epoetin alfa HEXAL 5 000 UI/0,5 ml

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC

SN

NN

MINIMUM de informaţii care trebuie să apară pe ambalajele primare mici

eticheta/SERINGĂ

1. denumirea comercială a medicamentului şi calea(căile) de administrare

Epoetin alfa HEXAL 5 000 UI/0,5 ml injecţie

epoetină alfa

i.v./s.c.

2. modul de administrare

3. data de expirare

EXP

4. seria de fabricaţie

Lot

5. conţinutul pe masă, volum SAU unitatea de doză

6. alte informaţii

informaţii care trebuie să apară pe ambalajul secundar

CUTIE

1. Denumirea comercială a medicamentului

Epoetin alfa HEXAL 6 000 UI/0,6 ml soluţie injectabilă în seringă preumplută

epoetină alfa

2. Declararea Substanţei(SUBSTANȚElor) active

1 seringă preumplută a 0,6 ml conţine epoetină alfa 6 000 unităţi internaţionale (UI) echivalent a 50,4 micrograme.

3. Lista excipienţilor

Excipienţi: dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat, fosfat disodic dihidrat, clorură de sodiu, glicină, polisorbat 80, acid clorhidric, hidroxid de sodiu, apă pentru preparate injectabile.

Vezi prospectul pentru informaţii suplimentare.

4. forma farmaceutică şi conţinutul

Soluţie injectabilă

1 seringă preumplută a 0,6 ml

6 seringi preumplute a câte 0,6 ml

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

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

5. Modul şi calea(căile) de administrare

Administrare subcutanată şi intravenoasă.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

A nu se agita.

6. Atenţionare specială privind faptul că medicamentul nu trebuie păstrat la vederea şi îndemâna copiilor

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

7. Altă(E) Atenţionare(ĂRi) specială(E), DACĂ este(SUNT) necesară(E)

8. data de expirare

EXP

9. condiţii speciale de păstrare

A se păstra şi transporta la frigider.

A nu se congela.

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

A se ține seringile preumplute în cutie, pentru a fi protejate de lumină.

10. precauţii speciale privind eliminarea medicamentelor neutilizate sau a materialelor reziduale provenite din astfel de medicamente, dacă este cazul

11. numele şi adresa deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă

Hexal AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen, Germania

12. numărul(ele) autorizaţiei de punere pe piaţă

EU/1/07/411/011

EU/1/07/411/012

EU/1/07/411/037

EU/1/07/411/038

13. seria de fabricaţie

Lot

14. clasificare generală privind modul de eliberare

15. INSTRUCţiuni de utilizare

16. INFORMAţii în braille

Epoetin alfa HEXAL 6 000 UI/0,6 ml

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC

SN

NN

MINIMUM de informaţii care trebuie să apară pe ambalajele primare mici

eticheta/SERINGĂ

1. denumirea comercială a medicamentului şi calea(căile) de administrare

Epoetin alfa HEXAL 6 000 UI/0,6 ml injecţie

epoetină alfa

i.v./s.c.

2. modul de administrare

3. data de expirare

EXP

4. seria de fabricaţie

Lot

5. conţinutul pe masă, volum SAU unitatea de doză

6. alte informaţii

informaţii care trebuie să apară pe ambalajul secundar

CUTIE

1. Denumirea comercială a medicamentului

Epoetin alfa HEXAL 7 000 UI/0,7 ml soluţie injectabilă în seringă preumplută

epoetină alfa

2. Declararea Substanţei(SUBSTANȚElor) active

1 seringă preumplută a 0,7 ml conţine epoetină alfa 7 000 unităţi internaţionale (UI) echivalent a 58,8 micrograme.

3. Lista excipienţilor

Excipienţi: dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat, fosfat disodic dihidrat, clorură de sodiu, glicină, polisorbat 80, acid clorhidric, hidroxid de sodiu, apă pentru preparate injectabile.

Vezi prospectul pentru informaţii suplimentare.

4. forma farmaceutică şi conţinutul

Soluţie injectabilă

1 seringă preumplută a 0,7 ml

6 seringi preumplute a câte 0,7 ml

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

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

5. Modul şi calea(căile) de administrare

Administrare subcutanată şi intravenoasă.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

A nu se agita.

6. Atenţionare specială privind faptul că medicamentul nu trebuie păstrat la vederea şi îndemâna copiilor

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

7. Altă(E) Atenţionare(ĂRi) specială(E), DACĂ este(SUNT) necesară(E)

8. data de expirare

EXP

9. condiţii speciale de păstrare

A se păstra şi transporta la frigider.

A nu se congela.

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

A se ține seringile preumplute în cutie, pentru a fi protejate de lumină.

10. precauţii speciale privind eliminarea medicamentelor neutilizate sau a materialelor reziduale provenite din astfel de medicamente, dacă este cazul

11. numele şi adresa deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă

Hexal AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen, Germania

12. numărul(ele) autorizaţiei de punere pe piaţă

EU/1/07/411/017

EU/1/07/411/018

EU/1/07/411/039

EU/1/07/411/040

13. seria de fabricaţie

Lot

14. clasificare generală privind modul de eliberare

15. INSTRUCţiuni de utilizare

16. INFORMAţii în braille

Epoetin alfa HEXAL 7 000 UI/0,7 ml

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC

SN

NN

MINIMUM de informaţii care trebuie să apară pe ambalajele primare mici

eticheta/SERINGĂ

1. denumirea comercială a medicamentului şi calea(căile) de administrare

Epoetin alfa HEXAL 7 000 UI/0,7 ml injecţie

epoetină alfa

i.v./s.c.

2. modul de administrare

3. data de expirare

EXP

4. seria de fabricaţie

Lot

5. conţinutul pe masă, volum SAU unitatea de doză

6. alte informaţii

informaţii care trebuie să apară pe ambalajul secundar

CUTIE

1. Denumirea comercială a medicamentului

Epoetin alfa HEXAL 8 000 UI/0,8 ml soluţie injectabilă în seringă preumplută

epoetină alfa

2. Declararea Substanţei(SUBSTANȚElor) active

1 seringă preumplută a 0,8 ml conţine epoetină alfa 8 000 unităţi internaţionale (UI) echivalent a 67,2 micrograme.

3. Lista excipienţilor

Excipienţi: dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat, fosfat disodic dihidrat, clorură de sodiu, glicină, polisorbat 80, acid clorhidric, hidroxid de sodiu, apă pentru preparate injectabile.

Vezi prospectul pentru informaţii suplimentare.

4. forma farmaceutică şi conţinutul

Soluţie injectabilă

1 seringă preumplută a 0,8 ml

6 seringi preumplute a câte 0,8 ml

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

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

5. Modul şi calea(căile) de administrare

Administrare subcutanată şi intravenoasă.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

A nu se agita.

6. Atenţionare specială privind faptul că medicamentul nu trebuie păstrat la vederea şi îndemâna copiilor

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

7. Altă(E) Atenţionare(ĂRi) specială(E), DACĂ este(SUNT) necesară(E)

8. data de expirare

EXP

9. condiţii speciale de păstrare

A se păstra şi transporta la frigider.

A nu se congela.

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

A se ține seringile preumplute în cutie, pentru a fi protejate de lumină.

10. precauţii speciale privind eliminarea medicamentelor neutilizate sau a materialelor reziduale provenite din astfel de medicamente, dacă este cazul

11. numele şi adresa deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă

Hexal AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen, Germania

12. numărul(ele) autorizaţiei de punere pe piaţă

EU/1/07/411/013

EU/1/07/411/014

EU/1/07/411/041

EU/1/07/411/042

13. seria de fabricaţie

Lot

14. clasificare generală privind modul de eliberare

15. INSTRUCţiuni de utilizare

16. INFORMAţii în braille

Epoetin alfa HEXAL 8 000 UI/0,8 ml

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC

SN

NN

MINIMUM de informaţii care trebuie să apară pe ambalajele primare mici

eticheta/SERINGĂ

1. denumirea comercială a medicamentului şi calea(căile) de administrare

Epoetin alfa HEXAL 8 000 UI/0,8 ml injecţie

epoetină alfa

i.v./s.c.

2. modul de administrare

3. data de expirare

EXP

4. seria de fabricaţie

Lot

5. conţinutul pe masă, volum SAU unitatea de doză

6. alte informaţii

informaţii care trebuie să apară pe ambalajul secundar

CUTIE

1. Denumirea comercială a medicamentului

Epoetin alfa HEXAL 9 000 UI/0,9 ml soluţie injectabilă în seringă preumplută

epoetină alfa

2. Declararea Substanţei(SUBSTANȚElor) active

1 seringă preumplută a 0,9 ml conţine epoetină alfa 9 000 unităţi internaţionale (UI) echivalent a 75,6 micrograme.

3. Lista excipienţilor

Excipienţi: dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat, fosfat disodic dihidrat, clorură de sodiu, glicină, polisorbat 80, acid clorhidric, hidroxid de sodiu, apă pentru preparate injectabile.

Vezi prospectul pentru informaţii suplimentare.

4. forma farmaceutică şi conţinutul

Soluţie injectabilă

1 seringă preumplută a 0,9 ml

6 seringi preumplute a câte 0,9 ml

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

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

5. Modul şi calea(căile) de administrare

Administrare subcutanată şi intravenoasă.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

A nu se agita.

6. Atenţionare specială privind faptul că medicamentul nu trebuie păstrat la vederea şi îndemâna copiilor

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

7. Altă(E) Atenţionare(ĂRi) specială(E), DACĂ este(SUNT) necesară(E)

8. data de expirare

EXP

9. condiţii speciale de păstrare

A se păstra şi transporta la frigider.

A nu se congela.

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

A se ține seringile preumplute în cutie, pentru a fi protejate de lumină.

10. precauţii speciale privind eliminarea medicamentelor neutilizate sau a materialelor reziduale provenite din astfel de medicamente, dacă este cazul

11. numele şi adresa deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă

Hexal AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen, Germania

12. numărul(ele) autorizaţiei de punere pe piaţă

EU/1/07/411/019

EU/1/07/411/020

EU/1/07/411/043

EU/1/07/411/044

13. seria de fabricaţie

Lot

14. clasificare generală privind modul de eliberare

15. INSTRUCţiuni de utilizare

16. INFORMAţii în braille

Epoetin alfa HEXAL 9 000 UI/0,9 ml

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC

SN

NN

MINIMUM de informaţii care trebuie să apară pe ambalajele primare mici

eticheta/SERINGĂ

1. denumirea comercială a medicamentului şi calea(căile) de administrare

Epoetin alfa HEXAL 9 000 UI/0,9 ml injecţie

epoetină alfa

i.v./s.c.

2. modul de administrare

3. data de expirare

EXP

4. seria de fabricaţie

Lot

5. conţinutul pe masă, volum SAU unitatea de doză

6. alte informaţii

informaţii care trebuie să apară pe ambalajul secundar

CUTIE

1. Denumirea comercială a medicamentului

Epoetin alfa HEXAL 10 000 UI/1 ml soluţie injectabilă în seringă preumplută

epoetină alfa

2. Declararea Substanţei(SUBSTANȚElor) active

1 seringă preumplută a 1 ml conţine epoetină alfa 10 000 unităţi internaţionale (UI) echivalent a 84,0 micrograme.

3. Lista excipienţilor

Excipienţi: dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat, fosfat disodic dihidrat, clorură de sodiu, glicină, polisorbat 80, acid clorhidric, hidroxid de sodiu, apă pentru preparate injectabile.

Vezi prospectul pentru informaţii suplimentare.

4. forma farmaceutică şi conţinutul

Soluţie injectabilă

1 seringă preumplută a 1 ml

6 seringi preumplute a câte 1 ml

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

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

5. Modul şi calea(căile) de administrare

Administrare subcutanată şi intravenoasă.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

A nu se agita.

6. Atenţionare specială privind faptul că medicamentul nu trebuie păstrat la vederea şi îndemâna copiilor

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

7. Altă(E) Atenţionare(ĂRi) specială(E), DACĂ este(SUNT) necesară(E)

8. data de expirare

EXP

9. condiţii speciale de păstrare

A se păstra şi transporta la frigider.

A nu se congela.

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

A se ține seringile preumplute în cutie, pentru a fi protejate de lumină.

10. precauţii speciale privind eliminarea medicamentelor neutilizate sau a materialelor reziduale provenite din astfel de medicamente, dacă este cazul

11. numele şi adresa deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă

Hexal AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen, Germania

12. numărul(ele) autorizaţiei de punere pe piaţă

EU/1/07/411/015

EU/1/07/411/016

EU/1/07/411/045

EU/1/07/411/046

13. seria de fabricaţie

Lot

14. clasificare generală privind modul de eliberare

15. INSTRUCţiuni de utilizare

16. INFORMAţii în braille

Epoetin alfa HEXAL 10 000 UI/1 ml

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC

SN

NN

MINIMUM de informaţii care trebuie să apară pe ambalajele primare mici

eticheta/SERINGĂ

1. denumirea comercială a medicamentului şi calea(căile) de administrare

Epoetin alfa HEXAL 10 000 UI/1 ml injecţie

epoetină alfa

i.v./s.c.

2. modul de administrare

3. data de expirare

EXP

4. seria de fabricaţie

Lot

5. conţinutul pe masă, volum SAU unitatea de doză

6. alte informaţii

informaţii care trebuie să apară pe ambalajul secundar

CUTIE

1. Denumirea comercială a medicamentului

Epoetin alfa HEXAL 20 000 UI/0,5 ml soluţie injectabilă în seringă preumplută

epoetină alfa

2. Declararea Substanţei(SUBSTANȚElor) active

1 seringă preumplută a 0,5 ml conţine epoetină alfa 20 000 unităţi internaţionale (UI) echivalent a 168,0 micrograme.

3. Lista excipienţilor

Excipienţi: dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat, fosfat disodic dihidrat, clorură de sodiu, glicină, polisorbat 80, acid clorhidric, hidroxid de sodiu,, apă pentru preparate injectabile.

Vezi prospectul pentru informaţii suplimentare.

4. forma farmaceutică şi conţinutul

Soluţie injectabilă

1 seringă preumplută a 0,5 ml

6 seringi preumplute a câte 0,5 ml

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

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

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

5. Modul şi calea(căile) de administrare

Administrare subcutanată şi intravenoasă.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

A nu se agita.

6. Atenţionare specială privind faptul că medicamentul nu trebuie păstrat la vederea şi îndemâna copiilor

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

7. Altă(E) Atenţionare(ĂRi) specială(E), DACĂ este(SUNT) necesară(E)

8. data de expirare

EXP

9. condiţii speciale de păstrare

A se păstra şi transporta la frigider.

A nu se congela.

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

A se ține seringile preumplute în cutie, pentru a fi protejate de lumină.

10. precauţii speciale privind eliminarea medicamentelor neutilizate sau a materialelor reziduale provenite din astfel de medicamente, dacă este cazul

11. numele şi adresa deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă

Hexal AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen, Germania

12. numărul(ele) autorizaţiei de punere pe piaţă

EU/1/07/411/021

EU/1/07/411/022

EU/1/07/411/047

EU/1/07/411/053

EU/1/07/411/048

13. seria de fabricaţie

Lot

14. clasificare generală privind modul de eliberare

15. INSTRUCţiuni de utilizare

16. INFORMAţii în braille

Epoetin alfa HEXAL 20 000 UI/0,5 ml

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC

SN

NN

MINIMUM de informaţii care trebuie să apară pe ambalajele primare mici

eticheta/SERINGĂ

1. denumirea comercială a medicamentului şi calea(căile) de administrare

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

epoetină alfa

i.v./s.c.

2. modul de administrare

3. data de expirare

EXP

4. seria de fabricaţie

Lot

5. conţinutul pe masă, volum SAU unitatea de doză

6. alte informaţii

informaţii care trebuie să apară pe ambalajul secundar

CUTIE

1. Denumirea comercială a medicamentului

Epoetin alfa HEXAL 30 000 UI/0,75 ml soluţie injectabilă în seringă preumplută

epoetină alfa

2. Declararea Substanţei(SUBSTANȚElor) active

1 seringă preumplută a 0,75 ml conţine epoetină alfa 30 000 unităţi internaţionale (UI) echivalent a 252,0 micrograme.

3. Lista excipienţilor

Excipienţi: dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat, fosfat disodic dihidrat, clorură de sodiu, glicină, polisorbat 80, acid clorhidric, hidroxid de sodiu, apă pentru preparate injectabile.

Vezi prospectul pentru informaţii suplimentare.

4. forma farmaceutică şi conţinutul

Soluţie injectabilă

1 seringă preumplută a 0,75 ml

6 seringi preumplute a câte 0,75 ml

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

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

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

5. Modul şi calea(căile) de administrare

Administrare subcutanată şi intravenoasă.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

A nu se agita.

6. Atenţionare specială privind faptul că medicamentul nu trebuie păstrat la vederea şi îndemâna copiilor

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

7. Altă(E) Atenţionare(ĂRi) specială(E), DACĂ este(SUNT) necesară(E)

8. data de expirare

EXP

9. condiţii speciale de păstrare

A se păstra şi transporta la frigider.

A nu se congela.

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

A se ține seringile preumplute în cutie, pentru a fi protejate de lumină.

10. precauţii speciale privind eliminarea medicamentelor neutilizate sau a materialelor reziduale provenite din astfel de medicamente, dacă este cazul

11. numele şi adresa deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă

Hexal AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen, Germania

12. numărul(ele) autorizaţiei de punere pe piaţă

EU/1/07/411/023

EU/1/07/411/024

EU/1/07/411/049

EU/1/07/411/054

EU/1/07/411/050

13. seria de fabricaţie

Lot

14. clasificare generală privind modul de eliberare

15. INSTRUCţiuni de utilizare

16. INFORMAţii în braille

Epoetin alfa HEXAL 30 000 UI/0,75 ml

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC

SN

NN

MINIMUM de informaţii care trebuie să apară pe ambalajele primare mici

eticheta/SERINGĂ

1. denumirea comercială a medicamentului şi calea(căile) de administrare

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

epoetină alfa

i.v./s.c.

2. modul de administrare

3. data de expirare

EXP

4. seria de fabricaţie

Lot

5. conţinutul pe masă, volum SAU unitatea de doză

6. alte informaţii

informaţii care trebuie să apară pe ambalajul secundar

CUTIE

1. Denumirea comercială a medicamentului

Epoetin alfa HEXAL 40 000 UI/1 ml soluţie injectabilă în seringă preumplută

epoetină alfa

2. Declararea Substanţei(SUBSTANȚElor) active

1 seringă preumplută a 1 ml conţine epoetină alfa 40 000 unităţi internaţionale (UI) echivalent a 336,0 micrograme.

3. Lista excipienţilor

Excipienţi: dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat, fosfat disodic dihidrat, clorură de sodiu, glicină, polisorbat 80, acid clorhidric, hidroxid de sodiu, apă pentru preparate injectabile.

Vezi prospectul pentru informaţii suplimentare.

4. forma farmaceutică şi conţinutul

Soluţie injectabilă

1 seringă preumplută a 1 ml

6 seringi preumplute a câte 1 ml

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

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

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

5. Modul şi calea(căile) de administrare

Administrare subcutanată şi intravenoasă.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

A nu se agita.

6. Atenţionare specială privind faptul că medicamentul nu trebuie păstrat la vederea şi îndemâna copiilor

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

7. Altă(E) Atenţionare(ĂRi) specială(E), DACĂ este(SUNT) necesară(E)

8. data de expirare

EXP

9. condiţii speciale de păstrare

A se păstra şi transporta la frigider.

A nu se congela.

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

A se ține seringile preumplute în cutie, pentru a fi protejate de lumină.

10. precauţii speciale privind eliminarea medicamentelor neutilizate sau a materialelor reziduale provenite din astfel de medicamente, dacă este cazul

11. numele şi adresa deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă

Hexal AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen, Germania

12. numărul(ele) autorizaţiei de punere pe piaţă

EU/1/07/411/025

EU/1/07/411/026

EU/1/07/411/051

EU/1/07/411/055

EU/1/07/411/052

13. seria de fabricaţie

Lot

14. clasificare generală privind modul de eliberare

15. INSTRUCţiuni de utilizare

16. INFORMAţii în braille

Epoetin alfa HEXAL 40 000 UI/1 ml

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC

SN

NN

MINIMUM de informaţii care trebuie să apară pe ambalajele primare mici

eticheta/SERINGĂ

1. denumirea comercială a medicamentului şi calea(căile) de administrare

Epoetin alfa HEXAL 40 000 UI/1 ml injecţie

epoetină alfa

i.v./s.c.

2. modul de administrare

3. data de expirare

EXP

4. seria de fabricaţie

Lot

5. conţinutul pe masă, volum SAU unitatea de doză

6. alte informaţii

# B. PROSPECTUL

**Prospect: Informaţii pentru pacient**

Epoetin alfa HEXAL 1 000 UI/0,5 ml soluţie injectabilă în seringă preumplută

Epoetin alfa HEXAL 2 000 UI/1 ml soluţie injectabilă în seringă preumplută

Epoetin alfa HEXAL 3 000 UI/0,3 ml soluţie injectabilă în seringă preumplută

Epoetin alfa HEXAL 4 000 UI/0,4 ml soluţie injectabilă în seringă preumplută

Epoetin alfa HEXAL 5 000 UI/0,5 ml soluţie injectabilă în seringă preumplută

Epoetin alfa HEXAL 6 000 UI/0,6 ml soluţie injectabilă în seringă preumplută

Epoetin alfa HEXAL 7 000 UI/0,7 ml soluţie injectabilă în seringă preumplută

Epoetin alfa HEXAL 8 000 UI/0,8 ml soluţie injectabilă în seringă preumplută

Epoetin alfa HEXAL 9 000 UI/0,9 ml soluţie injectabilă în seringă preumplută

Epoetin alfa HEXAL 10 000 UI/1 ml soluţie injectabilă în seringă preumplută

Epoetin alfa HEXAL 20 000 UI/0,5 ml soluţie injectabilă în seringă preumplută

Epoetin alfa HEXAL 30 000 UI/0,75 ml soluţie injectabilă în seringă preumplută

Epoetin alfa HEXAL 40 000 UI/1 ml soluţie injectabilă în seringă preumplută

epoetină alfa

Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizaţi acest medicament deoarece conţine informaţii importante pentru dumneavoastră.

* Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.
* Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
* Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l daţi altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleaşi semne de boală ca dumneavoastră.
* Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiţi în acest prospect

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

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizaţi Epoetin alfa HEXAL

3. Cum să utilizaţi Epoetin alfa HEXAL

4. Reacţii adverse posibile

5. Cum se păstrează Epoetin alfa HEXAL

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

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

Epoetin alfa HEXAL conţine substanţa activă epoetină alfa, o proteină care stimulează măduva osoasă pentru a produce mai multe globule roşii sanguine care transportă hemoglobina (o substanţă care transportă oxigenul). Epoetina alfa este o copie a proteinei umane eritropoetină (e‑ri‑tro‑po‑e‑ti‑nă) şi acţionează exact în acelaşi mod.

**Epoetin alfa HEXAL este utilizat pentru tratamentul anemiei simptomatice provocate de o afecţiune renală:**

* la copii care efectuează şedinţe de hemodializă
* la adulţi care efectuează şedinţe de hemodializă sau de dializă peritoneală
* la adulţi cu anemie simptomatică severă, care nu efectuează încă dializă

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

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

**Epoetin alfa HEXAL este utilizat la adulţi cu anemie moderată care îşi donează o parte din propriul sânge înaintea unei intervenţii chirurgicale**, astfel încât acesta să li se poată administra înapoi în timpul şi după intervenţia chirurgicală. Deoarece Epoetin alfa HEXAL stimulează producerea de globule roşii sanguine, medicii pot recolta mai mult sânge de la aceşti pacienţi.

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

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

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizaţi Epoetin alfa HEXAL

Nu utilizaţi Epoetin alfa HEXAL

* **dacă sunteţi alergic** la epoetină alfa sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
* **dacă aţi fost diagnosticat cu aplazia pură a seriei eritrocitare** (măduva osoasă nu poate produce suficiente globule roşii sanguine) după tratamentul anterior cu orice medicament care stimulează producerea de globule roşii sanguine (incluzând Epoetin alfa HEXAL). Vezi pct. 4.
* **dacă aveţi tensiune arterială crescută**, care nu este controlată adecvat cu medicamente.
* pentru stimularea producţiei de globule roşii sanguine (astfel încât medicii să vă poată recolta mai mult sânge) **dacă nu vi se pot efectua transfuzii cu propriul sânge** în timpul sau după intervenţia chirurgicală.
* **dacă sunteţi programat pentru o intervenţie chirurgicală majoră** **electivă** (de exemplu, operaţii de şold sau genunchi) şi:
* aveţi o boală severă de inimă
* aveţi tulburări severe ale venelor şi arterelor
* aţi avut recent infarct miocardic sau un accident vascular cerebral
* nu puteţi lua medicamente pentru „subţierea” sângelui

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

Atenţionări şi precauţii

Înainte să utilizaţi Epoetin alfa HEXAL, adresaţi-vămedicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

**Epoetin alfa HEXAL şi alte produse care stimulează producerea de globule roşii în sânge pot creşte riscul de apariție a cheagurilor de sânge la toţi pacienţii. Acest risc poate fi mai crescut dacă prezentați alţi factori de risc** pentru apariția cheagurilor de sânge (*de exemplu, dacă aţi avut un cheag de sânge în trecut sau dacă sunteţi supraponderal, aveţi diabet zaharat sau sunteţi imobilizat la pat din cauza unei intervenţii chirurgicale sau unei boli*). Vă rugăm să discutaţi cu medicul dumneavoastră despre oricare dintre aceste situaţii. Medicul dumneavoastră vă poate ajuta să decideţi dacă Epoetin alfa HEXAL este adecvat pentru dumneavoastră.

**Este important să spuneţi medicului dumneavoastră** dacă oricare dintre situaţiile următoare sunt valabile în cazul dumneavoastră. Este încă posibil să utilizaţi Epoetin alfa HEXAL, dar discutaţi mai întâi cu medicul dumneavoastră despre acest lucru.

**Dacă ştiţi că aveţi**, sau aţi avut:

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

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

**Dacă sunteţi un pacient cu cancer** trebuie să ştiţi că medicamentele care stimulează producerea de globule roşii sanguine (cum este Epoetin alfa HEXAL) pot acţiona ca un factor de creştere şi, prin urmare, pot afecta, teoretic, evoluţia cancerului dumneavoastră.

În funcţie de situaţia dumneavoastră specifică, poate fi preferabilă o transfuzie de sânge. Discutaţi despre acest lucru cu medicul dumneavoastră.

**Dacă sunteţi un pacient cu cancer** trebuie să ştiţi că utilizarea Epoetin alfa HEXAL poate fi asociată cu o supravieţuire redusă şi cu o incidenţă mai crescută a deceselor la pacienţii cu cancer la nivelul capului şi gâtului şi cu cancer mamar metastatic cărora li se administrează chimioterapie.

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

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

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

**Aveţi grijă deosebită când utilizaţi alte medicamente care stimulează producerea globulelor roşii din sânge:**

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

Epoetin alfa HEXAL împreună cu alte medicamente

Spuneţi medicului dumneavoastră dacă luaţi, aţi luat recent sau s-ar putea să luaţi orice alte medicamente.

**Dacă sunteţi un pacient cu hepatită C şi vi se administrează interferon şi ribavirină**

Trebuie să discutaţi acest lucru cu medicul dumneavoastră, deoarece asocierea epoetinei alfa cu interferon şi ribavirină a determinat, în cazuri rare, o pierdere a efectului şi apariţia unei afecţiuni numite aplazie pură a seriei eritrocitare (APSE), o formă severă de anemie. Epoetin alfa HEXAL nu este aprobat pentru abordarea terapeutică a anemiei asociate cu hepatita C.

**Dacă luaţi un medicament numit ciclosporină** (utilizat, de exemplu, după transplante renale), medicul dumneavoastră poate solicita efectuarea unor teste de sânge pentru a verifica concentraţia de ciclosporină în timp ce vi se administrează Epoetin alfa HEXAL.

**Suplimentele cu fier şi alte stimulante ale sângelui** pot creşte eficacitatea Epoetin alfa HEXAL. Medicul dumneavoastră va decide dacă este bine pentru dumneavoastră să luaţi aceste medicamente.

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

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

**Este important să spuneţi medicului dumneavoastră** dacă oricare dintre următoarele situaţii sunt valabile în cazul dumneavoastră. Este încă posibil să utilizaţi Epoetin alfa HEXAL, dar discutaţi mai întâi cu medicul dumneavoastră despre acest lucru:

* **Dacă sunteți gravidă sau alăptați**, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Nu sunt disponibile date referitoare la efectele Epoetin alfa HEXAL asupra fertilității.

Epoetin alfa HEXAL conţine sodiu

Acest medicament conţine sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conţine sodiu”.

3. Cum să utilizaţi Epoetin alfa HEXAL

**Utilizaţi întotdeauna acest medicament exact aşa cum v-a spus medicul dumneavoastră.** Discutaţi cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteţi sigur.

**Medicul dumneavoastră v-a efectuat analize de sânge** şi a decis că aveţi nevoie de Epoetin alfa HEXAL.

Epoetin alfa HEXAL poate fi administrat prin injectare:

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

Medicul dumneavoastră va decide cum vă va fi injectat Epoetin alfa HEXAL. De obicei injecţiile vă vor fi administrate de către un medic, o asistentă medicală sau un alt profesionist în domeniul sănătăţii. Unele persoane, în funcţie de motivul pentru care au nevoie de tratamentul cu Epoetin alfa HEXAL, pot învăţa ulterior să-şi injecteze singure medicamentul sub piele: vezi *Instrucţiuni despre cum să vă autoinjectaţi Epoetin alfa HEXAL,* la sfârşitul prospectului.

Epoetin alfa HEXAL nu trebuie utilizat:

* după data de expirare înscrisă pe etichetă şi cutie
* dacă ştiţi sau credeţi că soluţia ar fi putut fi congelată accidental, sau
* dacă a existat o defecţiune a frigiderului.

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

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

Persoane cu boli ale rinichilor

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

Adulţi cărora li administrează chimioterapie

* Este posibil ca medicul dumneavoastră să înceapă tratamentul cu Epoetin alfa HEXAL dacă hemoglobina dumneavoastră este de 10 g/dl sau mai puţin.
* Medicul dumneavoastră va menţine concentraţia hemoglobinei dumneavoastră la valori cuprinse între 10 şi 12 g/dl, deoarece concentraţia crescută de hemoglobină poate creşte riscul de apariţie a cheagurilor de sânge şi deces.
* Doza iniţială este **fie** 150 UI pe kilogram greutate corporală de trei ori pe săptămână, **fie** 450 UI pe kilogram greutate corporală o dată pe săptămână.
* Epoetin alfa HEXAL se administrează prin injectare sub piele
* Medicul dumneavoastră va solicita analize de sânge şi vă poate ajusta doza, în funcţie de răspunsul la tratamentul cu Epoetin alfa HEXAL
* Este posibil să vi se administreze suplimente cu fier înaintea şi în timpul tratamentului cu Epoetin alfa HEXAL, pentru a creşte eficacitatea acestuia.
* De obicei veţi continua tratamentul cu Epoetin alfa HEXAL timp de o lună după terminarea chimioterapiei.

Adulţi care efectuează donări cu propriul sânge

* **Doza obişnuită** este 600 UI pe kilogram greutate corporală de două ori pe săptămână
* Epoetin alfa HEXAL se administrează prin injectare într-o venă imediat după ce aţi donat sânge, timp de 3 săptămâni înaintea intervenţiei chirurgicale.
* Este posibil să vi se administreze suplimente cu fier înainte şi în timpul tratamentului cu Epoetin alfa HEXAL, pentru a creşte eficacitatea acestuia.

Adulţi programaţi pentru o intervenţie chirurgicală ortopedică majoră

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

**Adulţi cu sindrom mielodisplazic**

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

Instrucţiunile privind modul de autoinjectare cu Epoetin alfa HEXAL

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

* **Nu încercaţi să vă efectuaţi singur injecţia, cu excepţia cazului în care aţi fost instruit să faceţi acest lucru de către medicul dumneavoastră sau o asistentă medicală.**
* **Utilizaţi întotdeauna Epoetin alfa HEXAL exact aşa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau asistenta medicală.**
* **Asiguraţi-vă că injectaţi numai cantitatea necesară de lichid, conform instrucţiunilor medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.**
* **Utilizaţi Epoetin alfa HEXAL numai dacă acesta a fost păstrat în mod corect – vezi punctul 5, *Cum se păstrează Epoetin alfa HEXAL*.**
* **Înaintea utilizării, lăsaţi în repaus seringa cu Epoetin alfa HEXAL până când aceasta ajunge la temperatura camerei. Acest lucru necesită, de obicei, între 15 şi 30 minute. Utilizaţi seringa în decurs de 3 zile de la scoaterea din frigider.**

**Luaţi o singură doză de Epoetin alfa HEXAL din fiecare seringă.**

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

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

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

Instrucţiunile despre cum să vă faceţi singur injecţiile cu Epoetin alfa HEXAL pot fi găsite la sfârşitul acestui prospect.

Dacă utilizaţi mai mult Epoetin alfa HEXAL decât trebuie

Spuneţi imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă credeţi că vi s-a injectat prea mult Epoetin alfa HEXAL. Reacţiile adverse datorate supradozajului cu Epoetin alfa HEXAL sunt puţin probabile.

Dacă uitaţi să utilizaţi Epoetin alfa HEXAL

Efectuaţi următoarea injecţie de îndată ce vă aduceţi aminte. Dacă aveţi mai puţin de o zi până la următoarea injecţie, renunţaţi la doza omisă şi continuaţi conform programului dumneavoastră obişnuit. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

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

4. Reacţii adverse posibile

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

**Adresaţi-vă imediat medicului dumneavoastră sau asistentei** dacă observaţi oricare dintre reacţiile din această listă.

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

Reacţii adverse foarte frecvente

Acestea pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane.

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

Reacţii adverse frecvente

Acestea pot afecta până la 1 din 10 persoane.

* **Creşterea tensiunii arteriale.** D**urerile de cap**, în special bruşte, ca un junghi, asemănătoare migrenei, **senzaţia de confuzie sau apariţia convulsiilor** pot fi semne ale unei creşteri bruşte a tensiunii arteriale**.** Acestea necesită tratament urgent. Creşterea tensiunii arteriale poate necesita tratament cu medicamente (sau modificarea oricărui tratament pe care îl luaţi deja pentru tensiune arterială crescută).
* **Cheaguri sanguine** (inclusiv tromboză venoasă profundă şi embolie) care pot necesita tratament de urgenţă. Puteţi prezenta simptome ca **durere în piept, senzaţie de lipsă de aer şi umflături dureroase şi înroşire, d**e obicei la nivelul picioarelor.
* Tuse.
* Erupţii trecătoare pe piele, care pot fi provocate de o reacţie alergică.
* **Durere** osoasă sau musculară.
* **Simptome asemănătoare gripei**, cum sunt: durere de cap, dureri în articulaţii, senzaţie de slăbiciune, frisoane, oboseală şi ameţeli. Acestea pot fi mai frecvente la începutul tratamentului. Dacă aveţi aceste simptome în timpul administrării injecţiei într-o venă, administrarea mai lentă a acesteia poate fi utilă pentru a evita apariţia acestor simptome în viitor.
* **Înroşire, senzaţie de arsură sau durere la locul injectării.**
* **Umflături la nivelul gleznelor, picioarelor sau degetelor**.
* **Durere la nivelul braţelor sau al picioarelor.**

Reacţii adverse mai puţin frecvente

Acestea pot afecta până la 1 din 100 persoane.

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

Reacţii adverse rare

Acestea pot afecta până la 1 din 1000 persoane.

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

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

* **oboseală neobişnuită,**
* **senzaţie de ameţeală,**
* **senzaţie de lipsă de aer.**

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

* În special la începutul tratamentului, este posibil să apară o creştere uşoară a numărului unor celule mici din sânge (numite trombocite), care, în mod normal, sunt implicate în formarea cheagurilor de sânge. Medicul dumneavoastră va controla acest lucru.
* Reacţie alergică severă, care poate include:
* umflarea feţei, a buzelor, a gurii, a limbii sau a gâtului,
* dificultăţi la înghiţire sau la respirat,
* o erupţie însoţită de mâncărime (blânde).
* Probleme legate de sânge, care vă pot provoca durere, urină închisă la culoare sau creşterea sensibilităţii pielii la soare (porfirie).

Dacă vi se efectuează şedinţe de hemodializă**:**

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

**Spuneţi imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale** dacă observaţi oricare dintre aceste reacţii, sau dacă observaţi orice alte reacţii adverse în timp ce vi se efectuează tratamentul cu Epoetin alfa HEXAL.

Dacă vreuna dintre reacţiile adverse devine gravă sau dacă observaţi orice reacţie adversă nemenţionată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneţi medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului.

Raportarea reacţiilor adverse

Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în [Anexa V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

5. Cum se păstrează Epoetin alfa HEXAL

* Nu lăsaţi acest medicament la vederea şi îndemâna copiilor.
* Nu utilizaţi acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă şi cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
* A se păstra şi transporta la frigider (2 °C – 8 °C).
* Puteţi scoate Epoetin alfa HEXAL din frigider şi îl puteţi păstra la temperatura camerei (până la 25 °C) pentru cel mult 3 zile. Odată ce seringa a fost scoasă din frigider şi a ajuns la temperatura camerei (până la 25 °C), trebuie folosită în cel mult 3 zile sau aruncată.
* A nu se congela sau agita.
* A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Nu utilizaţi acest medicament dacă observaţi că

* soluţia ar fi putut fi congelată accidental, sau
* a existat o defecţiune a frigiderului,
* lichidul este colorat sau dacă puteţi vedea particule care plutesc în acesta,
* sigiliul este rupt.

**Nu aruncaţi niciun medicament pe calea apei**. Întrebaţi farmacistul cum să aruncaţi medicamentele pe care nu le mai folosiţi. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

Ce conţine Epoetin alfa HEXAL

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

Cum arată Epoetin alfa HEXAL şi conţinutul ambalajului

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Prezentare** | **Prezentări corespunzătoare în cantitate/volum pentru fiecare concentraţie** | **Cantitatea de****epoetină alfa** |
| Seringi preumplute\* | 2 000 UI/ml:1 000 UI/0,5 ml2 000 UI/1 ml10 000 UI/ml:3 000 UI/0,3 ml4 000 UI/0,4 ml5 000 UI/0,5 ml6 000 UI/0,6 ml7 000 UI/0,7 ml8 000 UI/0,8 ml9 000 UI/0,9 ml10 000 UI/1 ml40 000 UI/ml:20 000 UI/0,5 ml30 000 UI/0,75 ml40 000 UI/1 ml | 8,4 micrograme16,8 micrograme25,2 micrograme33,6 micrograme42,0 micrograme50,4 micrograme58,8 micrograme67,2 micrograme75,6 micrograme84,0 micrograme168,0 micrograme252,0 micrograme336,0 micrograme |

\*Cutii cu 1, 4 sau 6 seringi preumplute cu sau fără apărătoare de siguranţă pentru ac.

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

**Deţinǎtorul autorizaţiei de punere pe piaţǎ**

Hexal AG

Industriestr. 25

83607 Holzkirchen

Germania

**Fabricantul**

Sandoz GmbH

Biochemiestr. 10

6250 Kundl

Austria

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

|  |  |
| --- | --- |
| België/Belgique/BelgienHexal AGTél/Tel: +49 8024 908 0 | LietuvaHexal AGTel: +49 8024 908 0 |
| БългарияHexal AGТел.: +49 8024 908 0 | Luxembourg/LuxemburgHexal AGTél/Tel: +49 8024 908 0 |
| Česká republikaHexal AGTel: +49 8024 908 0 | MagyarországHexal AGTel.: +49 8024 908 0 |
| Danmark/Norge/Ísland/SverigeHexal AGTlf/Sími/Tel: +49 8024 908 0 | MaltaHexal AGTel: +49 8024 908 0 |
| DeutschlandHexal AGTel: +49 8024 908 0 | NederlandHexal AGTel: +49 8024 908 0 |
| EestiHexal AGTel: +49 8024 908 0 | ÖsterreichSandoz GmbHTel: +43 5338 2000 |
| ΕλλάδαSANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.Τηλ: +30 216 600 5000 | PolskaHexal AGTel.: +49 8024 908 0 |
| EspañaHexal AGTel: +49 8024 908 0 | PortugalHexal AGTel: +49 8024 908 0 |
| FranceHexal AGTél: +49 8024 908 0 | RomâniaHexal AGTel: +49 8024 908 0 |
| **Hrvatska**Hexal AGTel: +49 8024 908 0 | SlovenijaHexal AGTel: +49 8024 908 0 |
| IrelandHexal AGTel: +49 8024 908 0 | Slovenská republikaHexal AGTel: +49 8024 908 0 |
| ItaliaHexal AGTel: +49 8024 908 0 | Suomi/FinlandHexal AGPuh/Tel: +49 8024 908 0 |
| ΚύπροςHexal AGΤηλ: +49 8024 908 0 | United Kingdom (Northern Ireland)Hexal AGTel: +49 8024 908 0 |
| LatvijaSandoz d.d. Latvia filiāleTel: +371 67 892 006 |  |

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

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente [http://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu/).

------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Instrucţiuni privind modul de autoinjectare (numai pentru pacienţi cu anemie simptomatică provocată de o afecţiune renală, pentru pacienţii adulţi cărora li se administrează chimioterapie, pacienţi adulţi programaţi pentru intervenţii ortopedice sau pacienţi adulţi cu sindroame mielodisplazice).

Acest punct conţine informaţii despre cum să vă faceţi singuri injecţiile cu Epoetin alfa HEXAL. Este important să nu încercaţi să vă injectaţi singur, cu excepţia cazului în care aţi fost special instruit de către medicul dumneavoastră sau de către asistentă. Epoetin alfa HEXAL este furnizat cu sau fără apărătoare de siguranţă pentru ac şi medicul dumneavoastră sau asistenta vă vor arăta cum să îl utilizaţi. Dacă nu sunteţi sigur despre cum să faceţi injecţia sau dacă aveţi întrebări, cereţi ajutorul medicului dumneavoastră sau asistentei.

ATENȚIONARE: Nu utilizați seringa dacă a fost scăpată pe o suprafaţă dură sau scăpată pe jos după scoaterea capacului. Nu utilizați seringa preumplută de Epoetin alfa HEXAL dacă este spartă. Returnați la farmacie seringa preumplută și ambalajul în care a fost furnizată.

1. Spălaţi-vă mâinile.

2. Scoateţi o seringă din ambalaj şi înlăturaţi capacul protector fără filet al acului. Seringile sunt imprimate în relief cu inele gradate pentru a permite utilizarea parţială, dacă este necesar. Fiecare inel gradat corespunde unui volum de 0,1 ml. Dacă este necesară utilizarea parţială a seringii, aruncaţi soluţia nedorită înaintea injectării.

3. Dezinfectaţi pielea la locul de injectare utilizând un tampon cu alcool medicinal.

4. Formaţi un pliu de piele prin prinderea pielii între degetul mare şi cel arătător.

5. Introduceţi acul în pliul de piele cu o mişcare rapidă, fermă. Injectaţi soluţia de Epoetin alfa HEXAL aşa cum v-a arătat medicul dumneavoastră. Trebuie să discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteţi sigur.

Seringa preumplută fără apărătoare de siguranţă pentru ac

6. Continuând să ţineţi pielea strânsă între degete, apăsaţi pistonul lent şi complet.

7. După ce aţi injectat lichidul, scoateţi acul şi daţi drumul la piele. Presaţi locul de injecţie cu un tampon uscat, steril.

8. Aruncaţi orice produs neutilizat sau material rezidual. Utilizaţi fiecare seringă numai pentru o injecţie.

Seringa preumplută cu apărătoare de siguranţă pentru ac

6. Continuând să ţineţi pielea strânsă între degete, apăsaţi pistonul încet, uniform, până când s‑a administrat întreaga doză şi pistonul nu mai poate fi apăsat. Nu daţi drumul la piston!

7. După ce aţi injectat lichidul, scoateţi acul în timp ce continuaţi să ţineţi pistonul apăsat şi apoi daţi drumul la piele. Presaţi locul de injecţie cu un tampon uscat, steril.

8. Daţi drumul pistonului. Apărătoarea de siguranţă a acului va acoperi acul rapid.

9. Aruncaţi orice produs neutilizat sau material rezidual. Utilizaţi fiecare seringă numai pentru o injecţie.