

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Epoetin alfa HEXAL 1 000 j.m./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Epoetin alfa HEXAL 2 000 j.m./1 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Epoetin alfa HEXAL 3 000 j.m./0,3 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Epoetin alfa HEXAL 4 000 j.m./0,4 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Epoetin alfa HEXAL 5 000 j.m./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Epoetin alfa HEXAL 6 000 j.m./0,6 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Epoetin alfa HEXAL 7 000 j.m./0,7 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Epoetin alfa HEXAL 8 000 j.m./0,8 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Epoetin alfa HEXAL 9 000 j.m./0,9 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Epoetin alfa HEXAL 10 000 j.m./1 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Epoetin alfa HEXAL 20 000 j.m./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Epoetin alfa HEXAL 30 000 j.m./0,75 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Epoetin alfa HEXAL 40 000 j.m./1 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Epoetin alfa HEXAL 1 000 j.m./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Każdy ml roztworu zawiera 2 000 j.m. epoetyny alfa*, co odpowiada 16,8 mikrograma na ml
Ampułko-strzykawka o pojemności 0,5 ml zawiera 1 000 jednostek międzynarodowych (j.m.),
co odpowiada 8,4 mikrograma epoetyny alfa*.

Epoetin alfa HEXAL 2 000 j.m./1 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Każdy ml roztworu zawiera 2 000 j.m. epoetyny alfa*, co odpowiada 16,8 mikrograma na ml
Ampułko-strzykawka o pojemności 1 ml zawiera 2 000 jednostek międzynarodowych (j.m.),
co odpowiada 16,8 mikrograma epoetyny alfa*.

Epoetin alfa HEXAL 3 000 j.m./0,3 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Każdy ml roztworu zawiera 10 000 j.m. epoetyny alfa*, co odpowiada 84,0 mikrogramom na ml
Ampułko-strzykawka o pojemności 0,3 ml zawiera 3 000 jednostek międzynarodowych (j.m.),
co odpowiada 25,2 mikrograma epoetyny alfa*.

Epoetin alfa HEXAL 4 000 j.m./0,4 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Każdy ml roztworu zawiera 10 000 j.m. epoetyny alfa*, co odpowiada 84,0 mikrogramom na ml
Ampułko-strzykawka o pojemności 0,4 ml zawiera 4 000 jednostek międzynarodowych (j.m.),
co odpowiada 33,6 mikrograma epoetyny alfa*.

Epoetin alfa HEXAL 5 000 j.m./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Każdy ml roztworu zawiera 10 000 j.m. epoetyny alfa*, co odpowiada 84,0 mikrogramom na ml
Ampułko-strzykawka o pojemności 0,5 ml zawiera 5 000 jednostek międzynarodowych (j.m.),
co odpowiada 42,0 mikrogramom epoetyny alfa*.

Epoetin alfa HEXAL 6 000 j.m./0,6 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Każdy ml roztworu zawiera 10 000 j.m. epoetyny alfa*, co odpowiada 84,0 mikrogramom na ml
Ampułko-strzykawka o pojemności 0,6 ml zawiera 6 000 jednostek międzynarodowych (j.m.),
co odpowiada 50,4 mikrograma epoetyny alfa*.

Epoetin alfa HEXAL 7 000 j.m./0,7 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Każdy ml roztworu zawiera 10 000 j.m. epoetyny alfa*, co odpowiada 84,0 mikrogramom na ml
Ampułko-strzykawka o pojemności 0,7 ml zawiera 7 000 jednostek międzynarodowych (j.m.),
co odpowiada 58,8 mikrograma epoetyny alfa*.

Epoetin alfa HEXAL 8 000 j.m./0,8 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Każdy ml roztworu zawiera 10 000 j.m. epoetyny alfa*, co odpowiada 84,0 mikrogramom na ml
Ampułko-strzykawka o pojemności 0,8 ml zawiera 8 000 jednostek międzynarodowych (j.m.),
co odpowiada 67,2 mikrograma epoetyny alfa*.

Epoetin alfa HEXAL 9 000 j.m./0,9 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Każdy ml roztworu zawiera 10 000 j.m. epoetyny alfa*, co odpowiada 84,0 mikrogramom na ml
Ampułko-strzykawka o pojemności 0,9 ml zawiera 9 000 jednostek międzynarodowych (j.m.),
co odpowiada 75,6 mikrograma epoetyny alfa*.

Epoetin alfa HEXAL 10 000 j.m./1 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Każdy ml roztworu zawiera 10 000 j.m. epoetyny alfa*, co odpowiada 84,0 mikrogramom na ml
Ampułko-strzykawka o pojemności 1 ml zawiera 10 000 jednostek międzynarodowych (j.m.),
co odpowiada 84,0 mikrogramom epoetyny alfa*.

Epoetin alfa HEXAL 20 000 j.m./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Każdy ml roztworu zawiera 40 000 j.m. epoetyny alfa*, co odpowiada 336,0 mikrogramom na ml
Ampułko-strzykawka o pojemności 0,5 ml zawiera 20 000 jednostek międzynarodowych (j.m.),
co odpowiada 168,0 mikrogramom epoetyny alfa*.

Epoetin alfa HEXAL 30 000 j.m./0,75 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Każdy ml roztworu zawiera 40 000 j.m. epoetyny alfa*, co odpowiada 336,0 mikrogramom na ml
Ampułko-strzykawka o pojemności 0,75 ml zawiera 30 000 jednostek międzynarodowych (j.m.),
co odpowiada 252,0 mikrogramom epoetyny alfa*.

Epoetin alfa HEXAL 40 000 j.m./1 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Każdy ml roztworu zawiera 40 000 j.m. epoetyny alfa*, co odpowiada 336,0 mikrogramom na ml
Ampułko-strzykawka o pojemności 1 ml zawiera 40 000 jednostek międzynarodowych (j.m.),
co odpowiada 336,0 mikrogramom epoetyny alfa*.

* wytwarzanej w komórkach jajnika chomika chińskiego (ang. *Chinese Hamster Ovary*, CHO)
metodami rekombinacji DNA

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce (płyn do wstrzykiwań)

Przezroczysty, bezbarwny roztwór

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Epoetin alfa HEXAL jest wskazany w leczeniu niedokrwistości objawowej związanej z przewlekłą niewydolnością nerek CRF (ang. CRF – *chronic renal failure*):

- u dorosłych i dzieci w wieku od 1 roku do 18 lat poddawanych hemodializie oraz pacjentów dorosłych poddawanych dializie otrzewnowej (patrz punkt 4.4).
- u dorosłych z niewydolnością nerek, która nie wymaga jeszcze leczenia dializą, w leczeniu ciężkiej niedokrwistości pochodzenia nerkowego, której towarzyszą objawy kliniczne (patrz punkt 4.4).

Epoetin alfa HEXAL jest wskazany do stosowania u dorosłych otrzymujących chemioterapię z powodu guzów litych, chłoniaka złośliwego lub szpiczaka mnogiego oraz pacjentów, u których transfuzja krwi może być konieczna ze względu na stan ogólny (np. stan układu krążenia,

niedokrwistość na początku chemioterapii), w leczeniu niedokrwistości i w celu zmniejszenia ilości przetaczanej krwi.

Epoetin alfa HEXAL jest wskazany do stosowania u dorosłych zakwalifikowanych do programu transfuzji w celu uzyskania większej ilości krwi autologicznej. Leczenie należy stosować jedynie u pacjentów z umiarkowaną niedokrwistością (zakres stężenia hemoglobiny [Hb] od 10 do 13 g/dl [od 6,2 do 8,1 mmol/l], bez niedoboru żelaza), kiedy procedury oszczędzające krew są niedostępne lub niewystarczające i kiedy planowy duży zabieg chirurgiczny elektywny wymaga znacznej objętości krwi (nie mniej niż 4 jednostki krwi dla kobiet i nie mniej niż 5 jednostek dla mężczyzn).

Epoetin alfa HEXAL jest wskazany do stosowania u dorosłych bez niedoboru żelaza przed dużymi operacjami ortopedycznymi elektywnymi, z dużym ryzykiem powikłań po transfuzji krwi, w celu zmniejszenia narażenia na transfuzję krwi allogeniczną. Zastosowanie leku należy ograniczyć do chorych z umiarkowaną niedokrwistością (np. zakres stężenia hemoglobiny od 10 do 13 g/dl lub od 6,2 do 8,1 mmol/l), gdy brak możliwości dokonania transfuzji krwi autologicznej oraz przy przewidywanej umiarkowanej utracie krwi (od 900 do 1 800 ml).

Epoetin alfa HEXAL jest wskazany w leczeniu niedokrwistości objawowej (stężenie hemoglobiny ≤ 10 g/dl) u dorosłych z pierwotnymi zespołami mielodysplastycznymi (ang. *Myelodysplastic syndromes*, MDS) o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, u których zawartość erytropoetyny w surowicy jest niska (< 200 mJ./ml).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Epoetin alfa HEXAL należy rozpoczynać pod kontrolą lekarzy z doświadczeniem w leczeniu pacjentów z powyższymi wskazaniami.

Dawkowanie

Przed rozpoczęciem leczenia epoetyną alfa i w przypadku podejmowania decyzji o zwiększeniu dawki należy ocenić wszystkie inne przyczyny niedokrwistości (niedobór żelaza, kwasu foliowego lub witaminy B₁₂, intoksykacja glinem, zakażenie lub zapalenie, utrata krwi, hemoliza i włóknienie szpiku kostnego o różnej etiologii) i rozpocząć ich leczenie. W celu uzyskania optymalnej odpowiedzi na epoetynę alfa należy zapewnić odpowiednie zapasy żelaza w ustroju, a w razie potrzeby należy podać suplementację żelazem (patrz punkt 4.4).

Leczenie niedokrwistości objawowej u pacjentów dorosłych z przewlekłą niewydolnością nerek

Objawy i następstwa niedokrwistości mogą się różnić w zależności od wieku, płci oraz współistniejących stanów medycznych. Konieczna jest ocena przebiegu klinicznego i stanu danego pacjenta przez lekarza.

Zalecany pożądaný zakres stężenia hemoglobiny wynosi pomiędzy 10 g/dl i 12 g/dl (od 6,2 do 7,5 mmol/l). Epoetin alfa HEXAL należy podawać w celu zwiększenia stężenia hemoglobiny do wartości nie większej niż 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać wzrostu stężenia hemoglobiny o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) na cztery tygodnie. Jeśli to nastąpi, należy odpowiednio dostosować dawkę w sposób opisany poniżej.

Ze względu na różnice osobnicze czasami można obserwować stężenia hemoglobiny u poszczególnych pacjentów powyżej i poniżej pożądanego zakresu. Zmienności w stężeniu hemoglobiny należy przeciwdziałać poprzez dostosowywanie dawki z uwzględnieniem zakresu stężenia hemoglobiny od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Należy unikać utrzymującego się stężenia hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l). Jeśli stężenie hemoglobiny wzrasta o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) na miesiąc lub jeśli utrzymujące się stężenie hemoglobiny przekracza 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy zmniejszyć dawkę produktu Epoetin alfa HEXAL o 25%. Jeśli stężenie hemoglobiny przekracza 13 g/dl (8,1 mmol/l), należy przerwać leczenie aż do zmniejszenia się do poziomu poniżej 12 g/dl (7,5 mmol/l) i następnie ponownie rozpocząć leczenie produktem Epoetin alfa HEXAL w dawce o 25% mniejszej od poprzednio stosowanej.

Należy ściśle monitorować pacjentów w celu zapewnienia, że stosowana jest najmniejsza zatwierdzona skuteczna dawka produktu Epoetin alfa HEXAL do uzyskania odpowiedniej kontroli niedokrwistości i objawów niedokrwistości, utrzymując jednocześnie stężenie hemoglobiny poniżej lub na poziomie 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Należy zachować ostrożność przy zwiększaniu dawek czynnika stymulującego erytropoezę (ang. *erythropoiesis-stimulating agent*, ESA) u pacjentów z CRF. U pacjentów ze słabą odpowiedzią związaną ze stężeniem hemoglobiny na ESA należy rozważyć inne wyjaśnienia słabej odpowiedzi (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Leczenie produktem Epoetin alfa HEXAL dzieli się na dwa etapy — fazę wyrównania i fazę podtrzymującą.

Dorośli pacjenci poddawani hemodializie

U pacjentów poddawanych hemodializie, u których dostęp żylny jest łatwo dostępny, preferowane jest podawanie drogą dożylną.

Faza wyrównania

Dawka początkowa wynosi 50 j.m./kg, 3 razy w tygodniu.

W razie potrzeby należy zwiększyć lub zmniejszyć dawkę o 25 j.m./kg (3 razy w tygodniu) aż do uzyskania pożądanego zakresu stężenia hemoglobiny pomiędzy 10 g/dl i 12 g/dl (od 6,2 do 7,5 mmol/l) (należy to przeprowadzać w etapach co najmniej czterotygodniowych).

Faza podtrzymująca

Zalecana całkowita dawka tygodniowa wynosi od 75 j.m./kg do 300 j.m./kg.

Należy odpowiednio dostosować dawkowanie w celu utrzymania stężeń hemoglobiny w wymaganym zakresie pomiędzy 10 g/dl i 12 g/dl (od 6,2 do 7,5 mmol/l).

Pacjenci z bardzo małym początkowym stężeniem hemoglobiny (< 6 g/dl lub < 3,75 mmol/l) mogą wymagać większych dawek podtrzymujących niż pacjenci z mniej zaawansowaną wyjściową niedokrwistością (> 8 g/dl lub > 5 mmol/l).

Pacjenci dorośli z niewydolnością nerek niepoddawani uprzednio dializie

Jeżeli dostęp żylny nie jest łatwy, produkt leczniczy Epoetin alfa HEXAL można podawać podskórnie.

Faza wyrównania

Dawka początkowa 50 j.m./kg, 3 razy w tygodniu, następnie w razie konieczności zwiększanie dawkowania etapami o 25 j.m./kg (przy dawkowaniu 3 razy w tygodniu), aż do osiągnięcia zamierzonego celu terapeutycznego (należy to przeprowadzać w etapach co najmniej czterotygodniowych).

Faza podtrzymująca

Podczas fazy podtrzymującej można podawać Epoetin alfa HEXAL 3 razy w tygodniu, a w przypadku podawania podskórnego, raz w tygodniu lub raz na 2 tygodnie.

Należy odpowiednio dostosować dawkowanie i odstępy w dawkowaniu w celu utrzymania stężeń hemoglobiny na wymaganym poziomie: hemoglobina pomiędzy 10 g/dl i 12 g/dl (od 6,2 do 7,5 mmol/l). Wydłużone odstępy w dawkowaniu mogą wymagać zwiększenia dawki.

Dawkowanie maksymalne nie powinno przekraczać 150 j.m./kg, 3 razy w tygodniu, 240 j.m./kg (do maksymalnie 20 000 j.m.) raz w tygodniu lub 480 j.m./kg (do maksymalnie 40 000 j.m.) raz na 2 tygodnie.

Dorośli pacjenci poddawani dializie otrzewnowej

Jeżeli dostęp żylny nie jest łatwy, produkt leczniczy Epoetin alfa HEXAL można podawać podskórnie.

Faza wyrównania

Dawka początkowa wynosi 50 j.m./kg, 2 razy w tygodniu.

Faza podtrzymująca

Zalecana dawka podtrzymująca wynosi pomiędzy 25 j.m./kg i 50 j.m./kg, 2 razy w tygodniu, podzielona na 2 równe wstrzyknięcia.

Należy odpowiednio dostosować dawkowanie w celu utrzymania stężeń hemoglobiny na wymaganym poziomie pomiędzy 10 g/dl i 12 g/dl (od 6,2 do 7,5 mmol/l).

Leczenie pacjentów dorosłych z niedokrwistością wywołaną chemioterapią

Objawy i następstwa niedokrwistości mogą się różnić w zależności od wieku, płci oraz ogólnego obciążenia chorobą. Konieczna jest ocena przebiegu klinicznego i stanu danego pacjenta przez lekarza.

Epoetin alfa HEXAL należy podawać pacjentom z niedokrwistością (np. stężenie hemoglobiny ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)).

Dawka początkowa wynosi 150 j.m./kg podskórnie, 3 razy w tygodniu.

Alternatywnie, Epoetin alfa HEXAL można podać w dawce początkowej 450 j.m./kg podskórnie raz w tygodniu.

Należy odpowiednio dostosować dawkowanie w celu utrzymania stężeń hemoglobiny w wymaganym zakresie pomiędzy 10 g/dl i 12 g/dl (od 6,2 do 7,5 mmol/l).

Ze względu na różnice osobnicze czasami można obserwować stężenia hemoglobiny u poszczególnych pacjentów powyżej i poniżej pożądanego zakresu. Wahania stężenia hemoglobiny należy skorygować poprzez zmianę dawki, uwzględniając pożądaną zakres stężenia hemoglobiny pomiędzy 10 g/dl (6,2 mmol/l) i 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać długotrwałego stężenia hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l). Niżej opisano wytyczne dotyczące odpowiedniego dostosowania dawki w sytuacji, gdy stężenia hemoglobiny przekraczają 12 g/dl (7,5 mmol/l).

- Jeśli po 4 tygodniach leczenia stężenie hemoglobiny zwiększy się o co najmniej 1 g/dl (0,62 mmol/l) lub liczba retikulocytów zwiększy się o $\geq 40\ 000/\mu\text{l}$ względem wartości wyjściowych, należy utrzymać stosowanie dawki 150 j.m./kg 3 razy w tygodniu lub dawki 450 j.m./kg raz w tygodniu.
- Jeśli stężenie hemoglobiny zwiększy się o mniej niż 1 g/dl ($< 0,62$ mmol/l) i liczba retikulocytów zwiększy się o mniej niż $40\ 000/\mu\text{l}$ w stosunku do wartości wyjściowych, dawkę należy zwiększyć do 300 j.m./kg 3 razy w tygodniu. Jeśli po kolejnych 4 tygodniach leczenia dawką 300 j.m./kg 3 razy w tygodniu stężenie hemoglobiny zwiększy się o ≥ 1 g/dl ($\geq 0,62$ mmol/l) lub liczba retikulocytów zwiększy się o $\geq 40\ 000$ komórek/ μl , należy utrzymać stosowanie dawki 300 j.m./kg 3 razy w tygodniu.

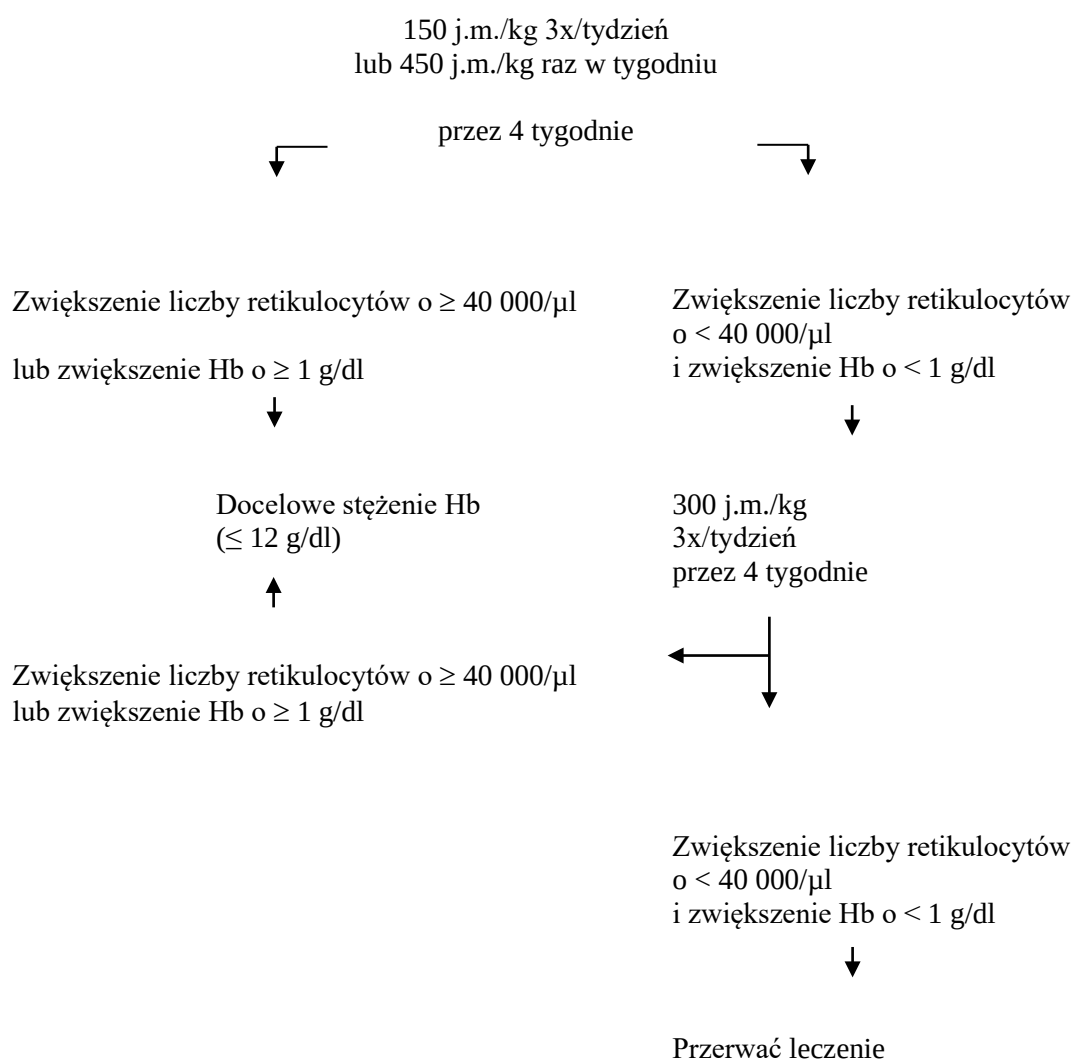
- Jeśli stężenie hemoglobiny zwiększy się o < 1 g/dl ($< 0,62$ mmol/l) i liczba retikulocytów zwiększy się o $< 40\ 000$ komórek/ μ l względem wartości wyjściowych, wystąpienie odpowiedzi jest mało prawdopodobne i leczenie należy przerwać.

Dostosowanie dawkowania w celu utrzymania stężenia hemoglobiny pomiędzy 10 g/dl i 12 g/dl (od 6,2 do 7,5 mmol/l)

Jeśli stężenie hemoglobiny wzrasta o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) na miesiąc lub jeśli stężenie hemoglobiny przekracza 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy zmniejszyć dawkę produktu Epoetin alfa HEXAL o około 25 do 50%.

Jeśli stężenie hemoglobiny przekracza 13 g/dl (8,1 mmol/l), należy przerwać leczenie aż do zmniejszenia się do poziomu poniżej 12 g/dl (7,5 mmol/l) i następnie ponownie rozpocząć leczenie produktem Epoetin alfa HEXAL w dawce o 25% mniejszej od poprzedniej dawki.

Zalecany sposób dawkowania przedstawia poniższy schemat:



Należy ściśle monitorować pacjentów, by zapewnić, że stosuje się najmniejszą zatwierdzoną dawkę ESA do uzyskania odpowiedniego opanowania objawów niedokrwistości.

Leczenie epoetyną alfa należy kontynuować przez miesiąc po zakończeniu chemioterapii.

Leczenie pacjentów dorosłych przygotowywanych do zabiegu chirurgicznego w programie autologicznej transfuzji krwi

Pacjenci z łagodną niedokrwistością (hematokryt od 33 do 39%), wymagający przygotowania zapasu ≥ 4 jednostek krwi, powinni być leczeni produktem Epoetin alfa HEXAL w dawce 600 j.m./kg podawanym dożylnie 2 razy w tygodniu przez 3 tygodnie przed zabiegiem chirurgicznym. Epoetin alfa HEXAL należy podawać po zakończeniu procedury pobrania krwi.

Leczenie pacjentów dorosłych zakwalifikowanych do dużych operacji ortopedycznych elektywnych

Zalecane dawkowanie produktu Epoetin alfa HEXAL to 600 j.m./kg, podawane podskórnie co tydzień przez trzy tygodnie (dni - 21, - 14 i - 7) przed operacją i w dniu operacji (dzień 0).

Jeśli istnieją wskazania do skrócenia czasu przygotowania do operacji poniżej trzech tygodni, Epoetin alfa HEXAL należy podawać podskórnie w dawce 300 j.m./kg raz na dobę przez 10 kolejnych dni przed operacją, w dniu operacji i przez cztery dni po operacji.

Jeśli w okresie przedoperacyjnym stężenie hemoglobiny osiągnie wartość 15 g/dl (9,38 mmol/l) lub większą, podawanie produktu Epoetin alfa HEXAL należy przerwać i nie podawać kolejnych dawek.

Leczenie dorosłych pacjentów z MDS o niskim lub pośrednim-1 ryzyku

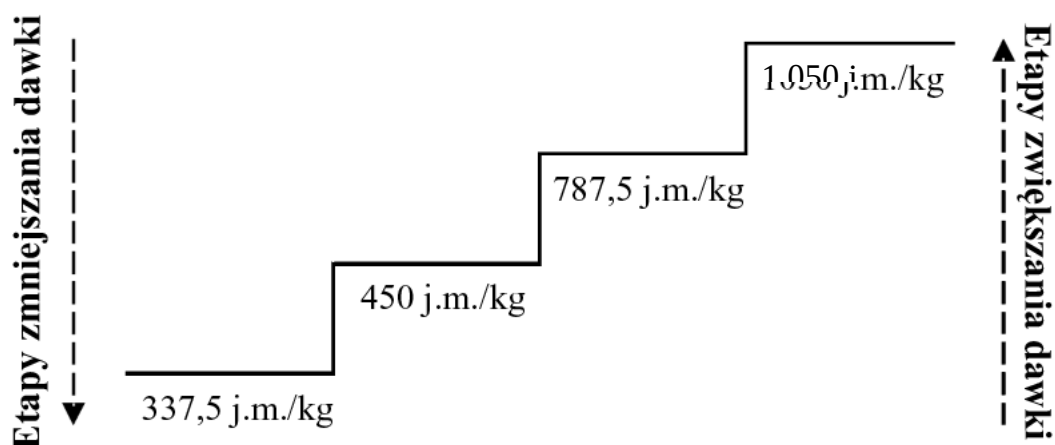
Epoetin alfa HEXAL należy podawać pacjentom z niedokrwistością objawową (np. stężenie hemoglobiny ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)).

Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Epoetin alfa HEXAL wynosi 450 j.m./kg (maksymalna dawka całkowita wynosi 40 000 j.m.) podskórnie co tydzień, przy czym odstępy między dawkami nie mogą być krótsze niż 5 dni.

Należy odpowiednio dostosować dawkowanie w celu utrzymania stężeń hemoglobiny w zakresie docelowym pomiędzy 10 g/dl i 12 g/dl (od 6,2 do 7,5 mmol/l). Zaleca się przeprowadzenie oceny początkowej odpowiedzi erytroidalnej 8 do 12 tygodni po rozpoczęciu leczenia. Dawkę należy zwiększać lub zmniejszać każdorazowo o jeden poziom dawkowania (zobacz diagram poniżej). Należy unikać stężenia hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Zwiększenie dawki: Nie należy zwiększać dawki o więcej niż maksymalną wartość wynoszącą 1 050 j.m./kg (całkowita dawka: 80 000 j.m.) na tydzień. Jeśli po zmniejszeniu dawki u pacjenta nastąpi utrata odpowiedzi lub spadek stężenia hemoglobiny o ≥ 1 g/dl, należy zwiększyć dawkę o jeden poziom dawkowania. Między kolejnymi zwiększeniami dawki powinny minąć co najmniej 4 tygodnie.

Wstrzymanie lub zmniejszenie dawki: Podawanie epoetyny alfa należy wstrzymać, gdy stężenie hemoglobiny przekroczy 12 g/dl (7,5 mmol/l). Kiedy poziom hemoglobiny wyniesie < 11 g/dl, można wznowić podawanie dawki na tym samym poziomie dawkowania lub o jeden poziom dawkowania niżej na podstawie oceny lekarza. W przypadku szybkiego wzrostu stężenia hemoglobiny (> 2 g/dl przez 4 tygodnie) należy rozważyć zmniejszenie dawki o jeden poziom dawkowania.



Objawy i następstwa niedokrwistości mogą się różnić w zależności od wieku, płci oraz współistniejących stanów medycznych. Konieczna jest ocena przebiegu klinicznego i stanu danego pacjenta przez lekarza.

Dzieci i młodzież

Leczenie niedokrwistości objawowej u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie

Objawy i następstwa niedokrwistości mogą się różnić w zależności od wieku, płci oraz współistniejących stanów medycznych. Konieczna jest ocena przebiegu klinicznego i stanu danego pacjenta przez lekarza.

U dzieci i młodzieży zalecany zakres stężenia hemoglobiny wynosi pomiędzy 9,5 g/dl i 11 g/dl (od 5,9 do 6,8 mmol/l). Epoetin alfa HEXAL należy podawać w celu zwiększenia stężenia hemoglobiny do wartości nie większej niż 11 g/dl (6,8 mmol/l). Należy unikać wzrostu stężenia hemoglobiny o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) na cztery tygodnie. Jeśli to nastąpi, należy odpowiednio dostosować dawkę w sposób opisany poniżej.

Należy ściśle monitorować pacjentów w celu zapewnienia, że stosowana jest najmniejsza zatwierdzona dawka produktu Epoetin alfa HEXAL do uzyskania odpowiedniej kontroli niedokrwistości i objawów niedokrwistości.

Leczenie produktem Epoetin alfa HEXAL dzieli się na dwa etapy — fazę wyrównania i fazę podtrzymującą.

U dzieci i młodzieży poddawanych hemodializie, u których dostęp żylny jest łatwy, preferowane jest podawanie drogą dożylną.

Faza wyrównania

Dawka początkowa wynosi 50 j.m./kg podskórną, 3 razy w tygodniu.

W razie potrzeby należy zwiększyć lub zmniejszyć dawkę o 25 j.m./kg (3 razy w tygodniu) aż do uzyskania pożądanego zakresu stężenia hemoglobiny pomiędzy 9,5 g/dl i 11 g/dl (od 5,9 do 6,8 mmol/l) (należy to przeprowadzać w etapach co najmniej czterotygodniowych).

Faza podtrzymująca

Należy odpowiednio dostosować dawkowanie w celu utrzymania stężeń hemoglobiny w wymaganym zakresie pomiędzy 9,5 g/dl i 11 g/dl (od 5,9 do 6,8 mmol/l).

Zwykle dzieci o masie ciała poniżej 30 kg wymagają większych dawek podtrzymujących niż dzieci o masie ciała powyżej 30 kg i dorośli.

Dzieci i młodzież o bardzo niskim początkowym stężeniu hemoglobiny ($< 6,8$ g/dl lub $< 4,25$ mmol/l) mogą wymagać większych dawek podtrzymujących niż pacjenci, u których początkowe stężenie hemoglobiny jest większe ($> 6,8$ g/dl lub $> 4,25$ mmol/l).

Niedokrwistość u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek przed rozpoczęciem leczenia dializą lub poddawanych dializie otrzewnowej

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności epoetyny alfa u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek i niedokrwistością przed rozpoczęciem leczenia dializą lub poddawanych dializie otrzewnowej. Aktualne dane dotyczące podawania podskórnego epoetyny alfa w tych populacjach pacjentów przedstawiono w punkcie 5.1, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Leczenie dzieci i młodzieży z niedokrwistością wywołaną chemioterapią

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności epoetyny alfa u dzieci i młodzieży otrzymujących chemioterapię (patrz punkt 5.1).

Leczenie dzieci i młodzieży przygotowywanych do zabiegu chirurgicznego w programie autologicznej transfuzji krwi

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności epoetyny alfa u dzieci i młodzieży. Dane nie są dostępne.

Leczenie dzieci i młodzieży zakwalifikowanych do dużych operacji ortopedycznych elektywnych

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności epoetyny alfa u dzieci i młodzieży. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego.

Przed zastosowaniem należy pozostawić strzykawkę z produktem Epoetin alfa HEXAL aż do osiągnięcia temperatury pokojowej. Zajmuje to zazwyczaj od 15 do 30 minut.

Podobnie jak w przypadku innych produktów przeznaczonych do wstrzykiwań należy sprawdzić, czy roztwór nie zawiera stałych cząstek lub czy nie nastąpiła zmiana jego zabarwienia. Epoetin alfa HEXAL jest produktem jałowym, ale nie zawiera środków konserwujących i jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użycia. Podawać wymaganą ilość.

Leczenie niedokrwistości objawowej u pacjentów dorosłych z przewlekłą niewydolnością nerek

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, u których dostęp żylny jest możliwy w ramach rutynowych czynności (pacjenci poddawani hemodializie), preferowane jest podawanie produktu leczniczego Epoetin alfa HEXAL drogą dożylną.

Jeżeli dostęp żylny nie jest łatwy (pacjenci jeszcze nie poddawani dializie ani dializie otrzewnowej), produkt leczniczy Epoetin alfa HEXAL może być podawany we wstrzyknięciu podskórnym.

Leczenie pacjentów dorosłych z niedokrwistością wywołaną chemioterapią

Epoetin alfa HEXAL należy podawać we wstrzyknięciu podskórnym.

Leczenie pacjentów dorosłych przygotowywanych do zabiegu chirurgicznego w programie autologicznej transfuzji krwi

Epoetin alfa HEXAL należy podawać dożylnie.

Leczenie pacjentów dorosłych zakwalifikowanych do dużych operacji ortopedycznych elektywnych

Epoetin alfa HEXAL należy podawać we wstrzyknięciu podskórnym.

Leczenie dorosłych pacjentów z MDS o niskim lub pośrednim-1 ryzyku

Epoetin alfa HEXAL należy podawać we wstrzyknięciu podskórnym.

Leczenie niedokrwistości objawowej u dzieci i młodzieży z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie

U dzieci i młodzieży z przewlekłą niewydolnością nerek, u których dostęp żylny jest możliwy w ramach rutynowych czynności (pacjenci poddawani hemodializie), preferowane jest podawanie produktu leczniczego Epoetin alfa HEXAL drogą dożylną.

Podanie dożylne

Podawać przez co najmniej jedną do pięciu minut, w zależności od dawki całkowitej. U chorych poddawanych hemodializie lek można podać w szybkim wstrzyknięciu (bolusie) w trakcie sesji dializoterapii przez odpowiedni port żylny w linii dializacyjnej. Alternatywnie, wstrzyknięcie można wykonać na koniec sesji dializoterapii przez dren igły wprowadzonej do przetoki, a następnie wstrzyknąć 10 ml izotonicznego roztworu soli fizjologicznej w celu przepłukania drenu i zapewnienia zadowalającego wstrzyknięcia leku do krwiobiegu (patrz Dawkowanie, „Dorośli pacjenci poddawani hemodializie”).

Wolniejsze podanie jest preferowane u chorych, którzy reagują na leczenie wystąpieniem objawów grypopodobnych (patrz punkt 4.8).

Nie podawać produktu Epoetin alfa HEXAL w infuzji dożylnej lub w połączeniu z roztworami innych produktów leczniczych (inne informacje, patrz punkt 6.6).

Podanie podskórne

Zwykle podczas jednego wstrzyknięcia nie należy przekraczać maksymalnej objętości 1 ml. W przypadku większych objętości wstrzyknięcie należy wykonać w więcej niż jedno miejsce.

Wstrzyknięcia należy wykonywać w kończyny lub przednią ścianę brzucha.

W sytuacjach, w których lekarz określa, że pacjent lub opiekun może bezpiecznie i skutecznie samodzielnie podawać Epoetin alfa HEXAL podskórnie, należy zapewnić instrukcję dotyczącą prawidłowego dawkowania i sposobu podawania.

Pierścienie skalujące

Strzykawka ma pierścienie skalujące, które umożliwiają podanie części dawki (patrz punkt 6.6). Niemniej jednak produkt jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku. Z każdej strzykawki można przyjąć tylko jedną dawkę produktu Epoetin alfa HEXAL.

„Instrukcje samodzielnego wstrzykiwania leku Epoetin alfa HEXAL” można znaleźć na końcu ulotki dla pacjenta.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Epoetin alfa HEXAL ani innych produktów erytropoetyny nie należy podawać chorym, u których po leczeniu którąkolwiek erytropoetyną wystąpiła wybiórcza aplazja czerwonych krwinek (ang. *Pure Red Cell Aplasia*, PRCA) (patrz punkt 4.4).
- Niekontrolowane nadciśnienie.
- U pacjentów leczonych produktem Epoetin alfa HEXAL należy przestrzegać wszystkich przeciwwskazań dotyczących pacjentów uczestniczących w procedurach przedoperacyjnych autologicznych transfuzji krwi.

Zastosowanie produktu Epoetin alfa HEXAL u chorych zakwalifikowanych do dużych operacji ortopedycznych elektywnych, którzy nie biorą udziału w programie autologicznej transfuzji krwi, jest

przeciwwskazane u pacjentów z zaawansowaną chorobą tętnic wieńcowych, obwodowych, szyjnych lub mózgowych, w tym u chorych ze świeżym zawałem mięśnia sercowego lub incydemem mózgowo-naczyniowym.

- Pacjenci przygotowani do zabiegu chirurgicznego, którzy nie mogą z różnych przyczyn otrzymywać właściwej profilaktyki przeciwzakrzepowej.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności czynników stymulujących erytropoezę (ang. *erythropoiesis-stimulating agents*, ESA) należy czytelnie zapisać (lub określić) w aktach pacjenta nazwę i numer serii podawanego ESA.

Przestawianie pacjentów z jednego leku z grupy ESA na inny należy wykonywać wyłącznie pod właściwym nadzorem.

Informacje ogólne

U wszystkich pacjentów otrzymujących epoetynę alfa należy starannie monitorować ciśnienie krwi i w razie konieczności podjąć leczenie w celu kontroli ciśnienia krwi. Epoetynę alfa należy stosować ostrożnie u chorych z nieleczonym, niewłaściwie leczonym lub słabo kontrolowanym nadciśnieniem. Konieczne może być dodanie lub zwiększenie dawek leków przeciwnadciśnieniowych. Leczenie epoetyną alfa należy przerwać w przypadku nadciśnienia niepoddającego się kontroli.

Podczas leczenia epoetyną alfa pacjentów z uprzednio prawidłowym lub niskim ciśnieniem krwi występował również przełom nadciśnieniowy z encefalopatią i drgawkami, wymagający natychmiastowej interwencji lekarskiej i intensywnej opieki medycznej. Należy zwrócić szczególną uwagę na nagłe kłujące bóle głowy o typie migreny, które mogą być sygnałem ostrzegawczym (patrz punkt 4.8).

Epoetynę alfa należy ostrożnie stosować u pacjentów z padaczką, drgawkami w wywiadzie lub stanami chorobowymi związanymi z predyspozycją do występowania drgawek, takimi jak zakażenia ośrodkowego układu nerwowego lub przerzuty do mózgu.

Epoetynę alfa należy ostrożnie stosować u pacjentów z przewlekłą niewydolnością wątroby. Nie określono bezpieczeństwa stosowania epoetyny alfa u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

U pacjentów otrzymujących ESA obserwowano zwiększoną częstość zakrzepowych zdarzeń naczyniowych (ang. *thrombotic vascular events*, TVE) (patrz punkt 4.8). Obejmują one zakrzepicę żylną i tętniczą oraz zatorowość (w tym skutki śmiertelne), takie jak zakrzepica żył głębokich, zatory płucne, zakrzepica naczyń siatkówki i zawał mięśnia sercowego. Ponadto zgłaszano występowanie incydentów mózgowo-naczyniowych (w tym zawał mózgowy, krwotok mózgowy i przemijające napady niedokrwienia).

Należy starannie rozważyć stosunek zgłaszanego ryzyka występowania TVE do korzyści wynikających z leczenia epoetyną alfa, zwłaszcza u pacjentów z istniejącymi czynnikami ryzyka wystąpienia TVE, w tym z otyłością i zaburzeniami zakrzepowymi w wywiadzie (np. zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna i incydent mózgowo-naczyniowy).

U wszystkich pacjentów należy ściśle kontrolować stężenie hemoglobiny ze względu na potencjalnie zwiększone ryzyko epizodów zakrzepowo-zatorowych i śmierci, jeśli pacjenci są leczeni przy stężeniach hemoglobiny powyżej zakresu stężenia dla danego wskazania do stosowania.

Podczas leczenia epoetyną alfa może wystąpić zależne od dawki umiarkowane zwiększenie liczby płytek krwi, utrzymujące się w prawidłowym zakresie. Zjawisko to zmniejsza się w trakcie dalszego

leczenia. Ponadto zgłaszano trombocytozę powyżej prawidłowego zakresu. Zaleca się regularne kontrolowanie liczby płytek krwi podczas pierwszych 8 tygodni leczenia.

Przed rozpoczęciem leczenia epoetyną alfa i w przypadku podejmowania decyzji o zwiększeniu dawki należy ocenić wszystkie inne przyczyny niedokrwistości (niedobór żelaza, kwasu foliowego lub witaminy B₁₂, intoksykacja glinem, zakażenie lub zapalenie, utrata krwi, hemoliza i włóknienie szpiku kostnego o różnej etiologii) i rozpocząć ich leczenie. W większości przypadków stężenie ferrytyny w surowicy zmniejsza się wraz ze zwiększeniem hematokrytu. W celu uzyskania optymalnej odpowiedzi na epoetynę alfa należy zapewnić odpowiednie zapasy żelaza w ustroju, a w razie potrzeby należy podać suplementację żelazem (patrz punkt 4.2). W przypadku wyboru najlepszej opcji leczenia zgodnie z potrzebami pacjenta, należy przestrzegać aktualnych wytycznych dotyczących suplementacji żelaza w skojarzeniu z instrukcjami dotyczącymi dawki i wyszczególnionymi w ChPL leku zawierającego żelazo:

- U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, u których stężenie ferrytyny w surowicy wynosi poniżej 100 ng/ml, zaleca się suplementację żelazem.
- U pacjentów z nowotworami, u których wysycenie transferyny jest mniejsze niż 20%, zaleca się suplementację żelazem.
- U pacjentów w programie autologicznej transfuzji krwi należy podawać suplementację żelazem kilka tygodni przed przystąpieniem do programu transfuzji autologicznych, aby uzyskać duży zapas żelaza przed rozpoczęciem leczenia epoetyną alfa oraz w trakcie leczenia epoetyną alfa.
- U pacjentów zakwalifikowanych do dużych operacji ortopedycznych elektywnych należy podawać suplementację żelazem przez cały okres leczenia epoetyną alfa. W celu uzyskania odpowiednich zapasów żelaza suplementację żelazem należy w miarę możliwości rozpocząć przed rozpoczęciem leczenia epoetyną alfa.

Bardzo rzadko u pacjentów leczonych epoetyną alfa obserwowano rozwój lub nasilenie porfirii. Epoetynę alfa należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z porfirią.

W związku z leczeniem epoetyną zgłaszano ciężkie działania niepożądane skórne, w tym zespół Stevensa-Johnsona (ang. *Stevens-Johnson syndrome*, SJS) i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (ang. *toxic epidermal necrolysis*, TEN), mogące mieć przebieg śmiertelny lub zagrażający życiu. Więcej przypadków ciężkich reakcji obserwowano w związku ze stosowaniem epoetyn długo działających.

W momencie przepisywania leku należy poinformować pacjenta o objawach przedmiotowych i podmiotowych oraz ściśle obserwować, czy nie występują reakcje skórne. Jeśli u pacjenta wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe świadczące o tych reakcjach, należy natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego Epoetin alfa HEXAL i rozważyć alternatywny sposób leczenia.

Jeśli w wyniku stosowania produktu leczniczego Epoetin alfa HEXAL u pacjenta wystąpiła ciężka reakcja skórna, taka jak SJS lub TEN, w żadnym wypadku nie wolno wznawiać leczenia produktem leczniczym Epoetin alfa HEXAL u tego pacjenta.

Wybiórcza aplazja czerwonych krwinek (PRCA)

PRCA zależna od przeciwciał była opisywana po leczeniu epoetyną alfa podawaną przez miesiące lub lata. Zgłaszano również przypadki u pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C leczonych interferonem i rybawiryną podczas równoczesnego stosowania leków z grupy ESA. Epoetyna alfa nie jest dopuszczona do leczenia niedokrwistości związanej z wirusowym zapaleniem wątroby typu C.

U pacjentów, u których wystąpi nagły brak skuteczności leku, określany jako zmniejszenie stężenia hemoglobiny (o 1 do 2 g/dl lub 0,62 do 1,25 mmol/l na miesiąc) ze zwiększeniem liczby wymaganych transfuzji, należy skontrolować liczbę retikulocytów i zbadać typowe przyczyny braku odpowiedzi na

leczenie (np. niedobór żelaza, kwasu foliowego lub witaminy B₁₂, intoksykacja glinem, zakażenie lub zapalenie, utrata krwi, hemoliza i włóknienie szpiku kostnego o dowolnej etiologii).

Paradoksalne zmniejszenie stężenia hemoglobiny i rozwój ciężkiej niedokrwistości powiązanej z małą liczbą retikulocytów powinny prowadzić do przerwania leczenia epoetyną alfa i oznaczenia przeciwciał przeciwko erytropoetynie. Należy również rozważyć wykonanie badania szpiku kostnego celem rozpoznania PRCA.

Nie należy rozpoczynać innego leczenia ESA ze względu na ryzyko reakcji krzyżowej.

Leczenie niedokrwistości objawowej u osób dorosłych oraz dzieci i młodzieży z przewlekłą niewydolnością nerek

U otrzymujących epoetynę alfa pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek należy regularnie kontrolować stężenia hemoglobiny do chwili osiągnięcia stabilnego poziomu, a następnie dokonywać pomiarów okresowych.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek szybkość przyrostu stężenia hemoglobiny powinna wynosić około 1 g/dl (0,62 mmol/l) na miesiąc i nie powinna przekraczać 2 g/dl (1,25 mmol/l) na miesiąc w celu zminimalizowania ryzyka zwiększenia nadciśnienia.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek podtrzymywane stężenie hemoglobiny nie powinno przekroczyć górnej granicy zakresu stężenia hemoglobiny, zgodnie z zaleceniami w punkcie 4.2. W badaniach klinicznych obserwowano zwiększone ryzyko zgonu i ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych, gdy ESA podawano w celu uzyskania stężenia hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrolowane badania kliniczne nie wykazały znamiennych korzyści związanych z podawaniem epoetyny, gdy stężenie hemoglobiny wzrastało ponad poziom konieczny do opanowania objawów niedokrwistości i do uniknięcia przetaczania krwi.

Należy zachować ostrożność przy zwiększaniu dawki produktu Epoetin alfa HEXAL u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, ponieważ wysokie skumulowane dawki epoetyny mogą być związane ze zwiększonym ryzykiem śmiertelności oraz ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych i incydentów mózgowo-naczyniowych. U pacjentów ze słabą odpowiedzią związaną ze stężeniem hemoglobiny na epoetyny należy rozważyć inne wyjaśnienia słabej odpowiedzi (patrz punkty 4.2 i 5.1).

Pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek otrzymujących epoetynę alfa we wstrzyknięciu podskórnym należy regularnie monitorować w celu wykrycia utraty skuteczności, zdefiniowanej jako brak odpowiedzi lub zmniejszona odpowiedź na leczenie epoetyną alfa u pacjentów, którzy wcześniej reagowali na taką terapię. Charakteryzuje się to utrzymującym się zmniejszeniem stężenia hemoglobiny mimo zwiększenia dawki epoetyny alfa (patrz punkt 4.8).

U niektórych pacjentów z bardziej wydłużonymi odstępami w dawkowaniu epoetyny alfa (powyżej jednego tygodnia) odpowiednie stężenia hemoglobiny mogą nie być podtrzymane (patrz punkt 5.1). Pacjenci ci mogą wymagać zwiększenia dawki epoetyny alfa. Należy regularnie kontrolować stężenia hemoglobiny.

U pacjentów poddawanych hemodializie wystąpiła zakrzepica przetoki, szczególnie u pacjentów ze skłonnością do niedociśnienia lub pacjentów z przetoką tętniczo-żylną z powikłaniami (np. stenozy, tętniaki itp.). U takich pacjentów zalecana jest wczesna rewizja przetoki i profilaktyka zakrzepicy, na przykład przez podanie kwasu acetylosalicylowego.

W pojedynczych przypadkach obserwowano hiperkaliemię, chociaż nie ustalono związku przyczynowego. U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek należy monitorować stężenie elektrolitów w surowicy. W przypadku stwierdzenia zwiększonego lub rosnącego stężenia potasu

w surowicy, oprócz właściwego leczenia hiperkaliemii, należy rozważyć przerwanie stosowania epoetyny alfa do czasu wyrównania stężenia potasu w surowicy.

Często podczas hemodializy w trakcie leczenia epoetyną alfa konieczne jest zwiększenie dawki heparyny na skutek zwiększenia hematokrytu. Brak optymalnej heparynizacji może spowodować zablokowanie systemu dializacyjnego.

Z dotychczas dostępnych danych wynika, że wyrównanie niedokrwistości epoetyną alfa u dorosłych pacjentów z niewydolnością nerek niepoddawanych jeszcze dializie nie przyspiesza postępu niewydolności nerek.

Leczenie pacjentów z niedokrwistością wywołaną chemioterapią

U otrzymujących epoetynę alfa pacjentów z nowotworami należy regularnie kontrolować stężenia hemoglobiny do chwili osiągnięcia stabilnego poziomu, a następnie dokonywać pomiarów okresowych.

Epoetyny są czynnikami wzrostu, które stymulują głównie wytwarzanie krwinek czerwonych (ang. *red blood cell*, RBC). Receptory erytropoetynowe mogą ulegać ekspresji na powierzchniach komórek różnych guzów. Podobnie jak w przypadku wszystkich czynników wzrostu zachodzi obawa, że epoetyny mogą stymulować wzrost guzów. Nie można wykluczyć wpływu ESA na progresję guza lub na skrócenie czasu przeżycia bez progresji choroby. W kontrolowanych badaniach klinicznych zastosowanie epoetyny alfa i innych ESA wiązało się ze zmniejszoną kontrolą lokoregionalną guza lub ze skróceniem całkowitego czasu przeżycia:

- zmniejszoną kontrolą lokoregionalną u poddawanych radioterapii pacjentów z zaawansowanym rakiem głowy i szyi, gdy ESA podawano w celu uzyskania stężenia hemoglobiny powyżej 14 g/dl (8,7 mmol/l),
- skrócony całkowity czas przeżycia i zwiększony odsetek zgonów związanych z progresją choroby po 4 miesiącach u pacjentów z przerzutowym nowotworem piersi otrzymujących chemioterapię, gdy ESA podawano w celu uzyskania zakresu stężenia hemoglobiny od 12 do 14 g/dl (od 7,5 do 8,7 mmol/l),
- zwiększone ryzyko zgonu w przypadku podawania ESA w celu uzyskania stężenia hemoglobiny 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacjentów z czynną chorobą złośliwą, którzy nie otrzymują ani chemioterapii, ani nie są poddawani radioterapii; ESA nie są zalecane do stosowania w tej grupie pacjentów,
- na podstawie wstępnej analizy, u pacjentów z przerzutowym nowotworem piersi otrzymujących chemioterapię obserwowano zwiększenie o 9% ryzyka postępu choroby lub zgonu w grupie otrzymującej epoetynę alfa plus standardową opiekę, i zwiększenie o 15% ryzyka, którego nie można wykluczyć statystycznie, gdy podawano ESA w celu uzyskania zakresu stężenia hemoglobiny od 10 do 12 g/dl (6,2 do 7,5 mmol/l).

W związku z powyższym w niektórych sytuacjach klinicznych transfuzja krwi powinno być preferowaną metodą leczenia niedokrwistości u pacjentów z chorobą nowotworową. Decyzję o zastosowaniu leczenia rekombinowaną erytropoetyną należy podejmować na podstawie oceny stosunku korzyści i ryzyka z udziałem danego pacjenta, uwzględniając specyficzny kontekst kliniczny. Czynniki, które należy uwzględnić w tej ocenie, powinny obejmować rodzaj nowotworu i jego stadium, stopień niedokrwistości, przewidywaną długość życia, środowisko, w którym pacjent jest leczony, oraz preferencje pacjenta (patrz punkt 5.1).

Podczas oceny zasadności leczenia epoetyną alfa pacjentów z nowotworem otrzymujących chemioterapię (pacjenci, którzy mogą wymagać transfuzji krwi) należy uwzględnić trwające od 2 do 3 tygodni opóźnienie między podaniem leku z grupy ESA a pojawieniem się erytrocytów indukowanych podaniem erytropoetyny.

Pacjenci przygotowujący do zabiegu chirurgicznego w programach autologicznej transfuzji krwi

Należy przestrzegać wszystkich specjalnych ostrzeżeń i specjalnych środków ostrożności związanych z procedurami przedoperacyjnymi autologicznych transfuzji krwi, szczególnie z rutynowymi procedurami uzupełniania objętości krwi.

Pacjenci zakwalifikowani do dużych operacji ortopedycznych elektywnych

W postępowaniu okołoperacyjnym należy zawsze stosować zasady dobrej praktyki zarządzania produktami krwi.

Pacjenci zakwalifikowani do dużych operacji ortopedycznych elektywnych powinni otrzymywać odpowiednią profilaktykę przeciwzakrzepową, ponieważ u chorych poddawanych zabiegom chirurgicznym mogą wystąpić zaburzenia zakrzepowe i naczyniowe, zwłaszcza u osób z istniejącą chorobą sercowo-naczyniową. Ponadto należy podjąć szczególne środki ostrożności u pacjentów ze skłonnością do rozwoju zakrzepicy żył głębokich (ang. *deep venous thrombosis*, DVT). Również u pacjentów z wyjściowym stężeniem hemoglobiny > 13 g/dl (> 8,1 mmol/l) nie można wykluczyć, że leczenie epoetyną alfa może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem zaburzeń zakrzepowych/naczyniowych w okresie pooperacyjnym. Z tego względu epoetyny alfa nie należy stosować u pacjentów z wyjściowym stężeniem hemoglobiny > 13 g/dl (> 8,1 mmol/l).

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Brak dowodów, które by wskazywały, że leczenie epoetyną alfa zmienia metabolizm innych produktów leczniczych.

Produkty lecznicze zmniejszające erytropoezę mogą zmniejszyć odpowiedź na epoetynę alfa.

Ze względu na wiązanie cyklosporyny z RBC istnieje możliwość wystąpienia interakcji produktów leczniczych. Jeśli epoetyna alfa podawana jest jednocześnie z cyklosporyną, należy kontrolować stężenie cyklosporyny we krwi i skorygować jej dawkę w razie zwiększenia hematokrytu.

Brak dowodów, które by wskazywały na interakcję między epoetyną alfa i czynnikiem stymulującym powstawanie granulocytów (G-CSF) lub czynnikiem stymulującym powstawanie granulocytów i makrofagów (GM-CSF) w odniesieniu do różnicowania hematologicznego lub proliferacji komórek guza uzyskanych drogą biopsji, ocenianych w badaniach *in vitro*.

U dorosłych pacjentek z przerzutowym nowotworem piersi, jednoczesne podawanie podskórne 40 000 j.m./ml epoetyny alfa z trastuzumabem w dawce 6 mg/kg nie miało wpływu na farmakokinetykę trastuzumabu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania epoetyny alfa u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). W rezultacie epoetynę alfa należy stosować w okresie ciąży tylko wtedy, gdy potencjalna korzyść przewyższa potencjalne ryzyko dla płodu. Nie zaleca się stosowania epoetyny alfa u kobiet w ciąży zakwalifikowanych do programu autologicznej transfuzji krwi.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy egzogenna epoetyna alfa przenika do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci.

Epoetynę alfa należy stosować z zachowaniem ostrożności u kobiet karmiących piersią. Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią lub czy przerwać podawanie epoetyny alfa, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia epoetyną alfa dla matki.

Nie zaleca się stosowania epoetyny alfa u kobiet karmiących piersią zakwalifikowanych do programu autologicznej transfuzji krwi.

Płodność

Nie przeprowadzono badań oceniających możliwy wpływ epoetyny alfa na płodność mężczyzn i kobiet.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Epoetin alfa HEXAL nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występującym działaniem niepożądanym leku podczas leczenia epoetyną alfa jest zależne od dawki podwyższenie ciśnienia krwi lub nasilenie istniejącego nadciśnienia krwi. Należy kontrolować ciśnienie krwi, szczególnie na początku leczenia (patrz punkt 4.4).

Najczęściej występujące działania niepożądane leku obserwowane w badaniach klinicznych epoetyny alfa to biegunka, nudności, wymioty, gorączka i ból głowy. Objawy grypopodobne mogą wystąpić zwłaszcza na początku leczenia.

W badaniach z wydłużonymi odstępami w dawkowaniu u dorosłych pacjentów z niewydolnością nerek niepoddawanych uprzednio dializie zgłaszano niedrożność dróg oddechowych obejmującą przypadki niedrożności górnych dróg oddechowych, niedrożności nosa i zapalenia nosogardzieli.

U pacjentów otrzymujących ESA obserwowano zwiększoną częstość zakrzepowych zdarzeń naczyniowych (TVE) (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania epoetyny alfa oceniano u 2 094 pacjentów z niedokrwistością spośród łącznie 3 417 pacjentów biorących udział w 25 randomizowanych badaniach z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanych stosowaniem placebo lub standardem opieki. Analiza obejmowała 228 pacjentów z CRF leczonych epoetyną alfa w 4 badaniach dotyczących CRF (2 badania w stadium przed dializą [N = 131 narażonych pacjentów z CRF] i 2 badania w stadium dializy [N = 97 narażonych pacjentów z CRF]); 1 404 narażonych pacjentów z nowotworami w 16 badaniach dotyczących niedokrwistości wywołanej chemioterapią; 147 narażonych pacjentów w 2 badaniach dotyczących autologicznego przetaczania krwi; 213 narażonych pacjentów w 1 badaniu dotyczącym okresu okołoperacyjnego; oraz 102 narażonych pacjentów w 2 badaniach dotyczących MDS. Poniższa tabela przedstawia działania niepożądane leku zgłaszane przez $\geq 1\%$ pacjentów leczonych epoetyną alfa w tych badaniach.

Ocena częstości: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA (SOC)	Działanie niepożądane (terminy preferowane)	Częstość
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Wybiórcza aplazja czerwonych ³ , nadpłytkowość	Rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hiperkaliemia ¹	Niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość ³	Niezbyt często
	Reakcja anafilaktyczna ³	Rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często
	Drgawki	Niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie, zakrzepica żylna i tętnicza ²	Często
	Przełom nadciśnieniowy ³	Nieznana
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel	Często
	Niedrożność dróg oddechowych	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka, nudności, wymioty	Bardzo często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	Często
	Pokrzywka ³	Niezbyt często
	Obrzęk naczynioruchowy ³	Nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów, ból kości, ból mięśni, bóle kończyn	Często
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	Ostra porfiria ³	Rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka	Bardzo często
	Dreszcze, objawy grypopodobne, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk obwodowy	Często
	Nieskuteczność produktu leczniczego ³	Nieznana
Badania diagnostyczne	Dodatni wynik oznaczenia przeciwciał przeciwko erytropoetynie	Rzadko
¹ Często w przypadku dializy ² W tym tętnicze i żylnie zdarzenia prowadzące do zgonu lub nie, takie jak zakrzepica żył głębokich, zatory płucne, zakrzepica siatekówek, zakrzepica tętnicza (w tym zawał mięśnia sercowego), incydenty mózgowo-naczyniowe (w tym zawał mózgowy i krwotok mózgowy), przemijające napady niedokrwienia, zakrzepica przetoki (dotyczy także sprzętu do dializy) i zakrzepica w obrębie tętniaka przetoki tętniczo-żylny ³ Temat poruszony w podpunkcie poniżej i (lub) w punkcie 4.4		

Opis wybranych działań niepożądanych

Zgłaszano reakcje nadwrażliwości, obejmujące przypadki wysypki (w tym pokrzywkę), reakcję anafilaktyczną i obrzęk naczynioruchowy (patrz punkt 4.4).

W związku z leczeniem epoetyną zgłaszano ciężkie działania niepożądane skórne, w tym SJS i TEN, mogące mieć przebieg śmiertelny lub zagrażający życiu (patrz punkt 4.4).

Podczas leczenia epoetyną alfa pacjentów z uprzednio prawidłowym lub niskim ciśnieniem krwi występował również przełom nadciśnieniowy z encefalopatią i drgawkami, wymagający natychmiastowej interwencji lekarskiej i intensywnej opieki medycznej. Należy zwrócić szczególną

uwagę na nagłe kłujące bóle głowy o typie migreny, które mogą być sygnałem ostrzegawczym (patrz punkt 4.4).

Bardzo rzadko, w < 1/10 000 przypadkach na pacjentorok, zgłaszano występowanie zależnej od przeciwciał aplazji czystoczerwonokrwinkowej po miesiącach lub latach leczenia epoetyną alfa (patrz punkt 4.4). Więcej zgłoszonych przypadków dotyczyło podskórnej drogi podawania w porównaniu z drogą dożylną.

Dorośli pacjenci z MDS o niskim lub pośrednim-1 ryzyku

W wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby u 4 (4,7%) pacjentów wystąpiły TVE (nagły zgon, udar niedokrwienne, zatorowość i zapalenie żył). Wszystkie zaburzenia zakrzepowe wystąpiły w grupie otrzymującej epoetynę alfa w pierwszych 24 tygodniach badania. Trzy z nich były potwierdzonymi TVE, a w jednym przypadku (nagły zgon) epizod zakrzepowo-zatorowe nie został potwierdzony. U dwóch pacjentów występowały istotne czynniki ryzyka (migotanie przedsionków, niewydolność serca i zakrzepowe zapalenie żył).

Dzieci i młodzież z przewlekłą niewydolnością nerek poddawani hemodializie

Narażenie objęte badaniami klinicznymi i po wprowadzeniu leku do obrotu u dzieci i młodzieży z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie jest ograniczone. W tej grupie pacjentów nie obserwowano działań niepożądanych specyficznych dla dzieci i młodzieży, których nie wymieniono w powyższej tabeli, lub działań niepożądanych, które nie były zgodne z chorobą podstawową.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Indeks terapeutyczny epoetyny alfa jest bardzo szeroki. Przedawkowanie epoetyny alfa może spowodować skutki, które są nasileniem działań farmakologicznych tego hormonu. W przypadku wystąpienia nadmiernie dużych stężeń hemoglobiny można wykonać flebotomię (krwioupuść). W razie konieczności należy zapewnić dodatkowe leczenie podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w niedokrwistości, erytropoetyna, kod ATC: B03XA01.

Epoetin alfa HEXAL jest produktem leczniczym biopodobnym. Szczegółowe informacje są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Mechanizm działania

Erytropoetyna jest hormonem glikoproteinowym, wytwarzanym głównie przez nerki w odpowiedzi na niedotlenienie i jest kluczowym regulatorem wytwarzania RBC. Erytropoetyna bierze udział we wszystkich fazach erytropoezy i wywiera swoje główne działanie na poziomie prekursorów erytroidowych. Po połączeniu się z receptorem na powierzchni komórki erytropoetyna aktywuje szlaki transdukcji sygnałów, które zaburzają apoptozę, i stymuluje proliferację komórek erytroidalnych.

Rekombinowana ludzka erytropoetyna (epoetyna alfa), podlegająca ekspresji w komórkach jajnika chomika chińskiego, posiada sekwencję 165 aminokwasów, co jest identyczne z ludzką erytropoetyną moczową; obu substancji nie można odróżnić na podstawie badań czynnościowych. Masa cząsteczkowa erytropoetyny wynosi od 32 000 do 40 000 daltonów.

Erytropoetyna jest czynnikiem wzrostu, który przede wszystkim stymuluje wytwarzanie krwinek czerwonych. Receptory erytropoetynowe mogą ulegać ekspresji na powierzchniach komórek różnych guzów.

Działanie farmakodynamiczne

Zdrowi ochotnicy

Po podaniu pojedynczych dawek (od 20 000 do 160 000 j.m. podskórnie) epoetyny alfa odnotowano odpowiedź zależną od dawki dla badanych znaczników farmakodynamicznych, w tym retikulocytów, krwinek czerwonych i hemoglobiny. Dla zmian odsetka retikulocytów odnotowano określony profil stężenia w przebiegu czasowym, charakteryzujący się szczytem i powrotem do wartości początkowej. Dla krwinek czerwonych i hemoglobiny odnotowano mniej określony profil. Ogólnie, wszystkie znaczniki farmakodynamiczne zwiększały się liniowo wraz z dawką, osiągając maksymalną odpowiedź przy najwyższych poziomach dawki.

W dalszych badaniach farmakodynamicznych zbadano dawkę 40 000 j.m. podawaną raz w tygodniu w porównaniu z 150 j.m./kg podawanymi 3 razy w tygodniu. Pomimo różnic w profilu stężenia w przebiegu czasowym, odpowiedź farmakodynamiczna (mierzona na podstawie zmian w odsetku retikulocytów, stężenia hemoglobiny i liczby wszystkich krwinek czerwonych) była podobna w obu schematach. W dodatkowych badaniach porównano schemat dawkowania epoetyny alfa 40 000 j.m. raz w tygodniu ze schematem dawkowania co dwa tygodnie w zakresie od 80 000 do 120 000 j.m. podskórnie. Ogólnie rzecz biorąc, na podstawie wyników tych badań farmakodynamicznych z udziałem zdrowych osób, schemat dawkowania 40 000 j.m. raz w tygodniu wydaje się być bardziej skuteczny w wytwarzaniu krwinek czerwonych niż schematy dawkowania co dwa tygodnie, pomimo obserwowanego podobieństwa w wytwarzaniu retikulocytów w schematach dawkowania raz w tygodniu i co dwa tygodnie.

Przewlekła niewydolność nerek

Wykazano, że epoetyna alfa stymuluje erytropoezę u pacjentów z niedokrwistością i CRF, w tym u pacjentów poddawanych dializie i przed dializą. Pierwszym dowodem odpowiedzi na epoetynę alfa jest wzrost liczby retikulocytów w ciągu 10 dni, a następnie wzrost liczby krwinek czerwonych, wzrost stężenia hemoglobiny i wzrost hematokrytu, zazwyczaj w ciągu 2 do 6 tygodni. Odpowiedź związana ze stężeniem hemoglobiny różni się u poszczególnych pacjentów i może zależeć od zapasów żelaza i obecności współistniejących problemów medycznych.

Niedokrwistość wywołana chemioterapią

Wykazano, że epoetyna alfa podawana 3 razy w tygodniu lub raz w tygodniu zwiększa stężenie hemoglobiny i zmniejsza konieczność transfuzji krwi po pierwszym miesiącu leczenia u pacjentów z nowotworem i niedokrwistością otrzymujących chemioterapię.

W badaniu porównującym schematy dawkowania 150 j.m./kg 3 razy w tygodniu i 40 000 j.m. raz w tygodniu z udziałem zdrowych osób oraz pacjentów z nowotworem i niedokrwistością, profile czasowe zmian odsetka retikulocytów, stężenia hemoglobiny i całkowitej liczby krwinek czerwonych były podobne w obu schematach dawkowania u zdrowych osób, jak również u pacjentów z nowotworem i niedokrwistością. AUC poszczególnych parametrów farmakodynamicznych były podobne w schematach dawkowania 150 j.m./kg 3 razy w tygodniu i 40 000 j.m. raz w tygodniu z udziałem zdrowych osób, jak również pacjentów z nowotworem i niedokrwistością.

Pacjenci dorośli przygotowujący do zabiegu chirurgicznego w programie autologicznej transfuzji krwi

Wykazano, że epoetyna alfa stymuluje wytwarzanie krwinek czerwonych w celu wspomagania autologicznego pobierania krwi oraz ograniczenia spadku stężenia hemoglobiny u dorosłych

pacjentów zakwalifikowanych do dużych operacji chirurgicznych elektywnych, u których nie oczekuje się zebrania zapasu krwi wystarczającego na zaspokojenie ich całkowitych potrzeb związanych z zabiegiem chirurgicznym. Największe efekty obserwuje się u pacjentów z niskim stężeniem hemoglobiny (≤ 13 g/dl).

Leczenie pacjentów dorosłych zakwalifikowanych do dużych operacji ortopedycznych elektywnych

U pacjentów zakwalifikowanych do dużych operacji ortopedycznych elektywnych ze stężeniem hemoglobiny od > 10 do ≤ 13 g/dl przed leczeniem wykazano, że epoetyna alfa zmniejsza ryzyko otrzymania transfuzji allogenicznego i przyspiesza poprawę parametrów erytroidowych (wzrost stężenia hemoglobiny, hematokrytu i liczby retikulocytów).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Przewlekła niewydolność nerek

Dokonano oceny epoetyny alfa w badaniach klinicznych u pacjentów dorosłych z niedokrwistością i CRF, w tym pacjentów poddawanych hemodializie i przed dializą, w leczeniu niedokrwistości i w celu utrzymania hematokrytu w docelowym zakresie stężeń od 30 do 36%.

W badaniach klinicznych z zastosowaniem dawek początkowych od 50 do 150 j.m./kg trzy razy w tygodniu u około 95% wszystkich pacjentów obserwowano odpowiedź kliniczną w postaci istotnego wzrostu hematokrytu. Po około dwóch miesiącach leczenia praktycznie wszyscy pacjenci byli niezależni od transfuzji krwi. Po osiągnięciu docelowej wartości hematokrytu dostosowano dawkę podtrzymującą indywidualnie dla każdego pacjenta.

W trzech największych badaniach klinicznych przeprowadzonych u pacjentów dorosłych poddawanych dializie mediana dawki podtrzymującej niezbędnej do utrzymania wartości hematokrytu pomiędzy 30 i 36% wynosiła około 75 j.m./kg, podawanych 3 razy w tygodniu.

W kontrolowanym placebo, wieloośrodkowym badaniu z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, dotyczącym jakości życia u pacjentów z CRF poddawanych hemodializie wykazano klinicznie i statystycznie istotną poprawę u pacjentów leczonych epoetyną alfa w porównaniu z grupą otrzymującą placebo, przy pomiarze zmęczenia, objawów fizycznych, związków i depresji (kwestionariusz dotyczący choroby nerek, ang. *Kidney Disease Questionnaire*) po sześciu miesiącach leczenia. Pacjentów z grupy leczonej epoetyną alfa włączono również do otwartego rozszerzenia badania, które wykazało poprawę jakości ich życia, która utrzymywała się przez kolejne 12 miesięcy.

Pacjenci dorośli z niewydolnością nerek niepoddawani uprzednio dializie

W badaniach klinicznych przeprowadzonych u pacjentów z CRF, niepoddawanych dializie, leczonych epoetyną alfa, średni czas leczenia wynosił prawie pięć miesięcy. U tych pacjentów wystąpiła odpowiedź na leczenie epoetyną alfa zbliżona do obserwowanej u pacjentów poddawanych dializie. Pacjenci z CRF, niepoddawani dializie, wykazali zależny od dawki i trwały wzrost wartości hematokrytu w przypadku otrzymywania epoetyny alfa dożylnie lub podskórną. Podobny wzrost wartości hematokrytu odnotowano, podając epoetynę alfa którąkolwiek drogą. Ponadto wykazano, że dawki epoetyny alfa od 75 do 150 j.m./kg na tydzień utrzymują wartość hematokrytu w zakresie od 36 do 38% przez okres do sześciu miesięcy.

W 2 badaniach z wydłużonym odstępem dawkowania epoetyny alfa (3 razy w tygodniu, raz na tydzień, raz na 2 tygodnie i raz na 4 tygodnie) u niektórych pacjentów z dłuższymi odstępami podawania nie utrzymywał się odpowiedni poziom stężenia hemoglobiny, przez co ci pacjenci osiągnęli kryteria spadku stężenia hemoglobiny zdefiniowane przez protokół (0% w grupie otrzymującej lek raz na tydzień, 3,7% w grupie otrzymującej lek raz na 2 tygodnie i 3,3% w grupie otrzymującej lek raz na 4 tygodnie).

W randomizowanym, prospektywnym badaniu oceniano 1 432 pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek i niedokrwistością, którzy nie byli poddawani dializie. Pacjentów przydzielono do leczenia epoetyną alfa w celu utrzymania poziomu stężenia hemoglobiny 13,5 g/dl (wyższego niż zalecany poziom stężenia hemoglobiny) lub 11,3 g/dl. Poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe (zgon,

zawał mięśnia sercowego, udar mózgu lub hospitalizacja z powodu zastoinowej niewydolności serca) wystąpiło u 125 (18%) spośród 715 pacjentów w grupie wyższego stężenia hemoglobiny w porównaniu z 97 (14%) spośród 717 pacjentów w grupie niższego stężenia hemoglobiny (współczynnik ryzyka [HR] 1,3; 95% CI: 1,0; 1,7; $p = 0,03$).

Przeprowadzono *post-hoc* zbiorcze analizy badań klinicznych nad ESA u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek (poddawanych dializie, niepoddawanych dializie, u pacjentów z cukrzycą i bez cukrzycy). Stwierdzono skłonność do wzrostu szacowanego ryzyka śmiertelności całkowitej, zdarzeń sercowo-naczyniowych i incydentów mózgowo-naczyniowych związanych z wyższymi skumulowanymi dawkami ESA, niezależnie od tego, czy pacjenci mieli cukrzycę lub czy byli poddawani dializie (patrz punkt 4.2 i punkt 4.4).

Leczenie pacjentów z niedokrwistością wywołaną chemioterapią

Dokonano oceny epoetyny alfa w badaniach klinicznych u pacjentów dorosłych z niedokrwistością i nowotworem, z guzami limfoidalnymi i litymi oraz pacjentów leczonych różnymi schematami chemioterapii, w tym schematami zawierającymi platynę i niezawierającymi platyny. Badania te wykazały, że u pacjentów z nowotworami i niedokrwistością epoetyna alfa podawana 3 razy w tygodniu i raz w tygodniu zwiększała stężenie hemoglobiny i zmniejszała konieczność transfuzji krwi po pierwszym miesiącu leczenia. W niektórych badaniach po fazie podwójnie ślepej próby nastąpiła faza otwartej próby, podczas której wszyscy pacjenci otrzymywali epoetynę alfa, w związku z czym odnotowano utrzymanie efektu.

Dostępne dowody wskazują, że pacjenci z nowotworami złośliwymi układu krwiotwórczego i guzami litymi odpowiadają w równym stopniu na leczenie epoetyną alfa oraz że pacjenci z naciekiem szpiku kostnego przez nowotwór lub bez takiego nacieku odpowiadają w równym stopniu na leczenie epoetyną alfa. W badaniach dotyczących chemioterapii wykazano porównywalną intensywność chemioterapii w grupach otrzymujących epoetynę alfa i grupach otrzymujących placebo na podstawie podobnej powierzchni pod krzywą czasu granulocytów obojętnochłonnych u pacjentów leczonych epoetyną alfa i pacjentów otrzymujących placebo, jak również na podstawie podobnego odsetka pacjentów w grupach leczonych epoetyną alfa i grupach otrzymujących placebo, u których bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych spadła poniżej 1 000 i 500 komórek/ μ l.

W prospektywnym, randomizowanym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, obejmującym 375 pacjentów z niedokrwistością z różnymi nowotworami z wyjątkiem nowotworów szpiku, otrzymujących chemioterapię bez pochodnych platyny, wykazano istotne zmniejszenie następstw związanych z niedokrwistością (np. uczucia zmęczenia, zmniejszenia energii i spadku aktywności) mierzonych za pomocą następujących narzędzi i skal: ogólna skala *Functional Assessment of Cancer Therapy-Anaemia* (FACT-An), skala oceny zmęczenia FACT-An i skala *Cancer Linear Analogue Scale* (CLAS). Dwa inne, mniejsze, randomizowane badania kliniczne kontrolowane placebo nie wykazały istotnej poprawy parametrów jakości życia ocenianej przy użyciu odpowiednio skali EORTC-QLQ-C30 lub skali CLAS. Czas przeżycia i progresja guza były badane w pięciu dużych kontrolowanych badaniach z udziałem łącznie 2 833 pacjentów, z czego cztery były kontrolowanymi placebo badaniami z podwójnie ślepą próbą, a jedno było badaniem otwartym. W badaniach brali udział pacjenci leczeni chemioterapią (dwa badania) lub wykorzystano populacje pacjentów, u których nie jest wskazane stosowanie leków z grupy ESA: niedokrwistość u pacjentów z nowotworem nieleczonych chemioterapią oraz pacjenci z nowotworem w obrębie głowy i szyi poddawani radioterapii. Wymagane stężenie hemoglobiny w dwóch badaniach wynosiło > 13 g/dl (8,1 mmol/l); w pozostałych trzech badaniach od 12 do 14 g/dl (od 7,5 do 8,7 mmol/l). W badaniu otwartym nie było różnicy w całkowitym czasie przeżycia między pacjentami leczonymi rekombinowaną ludzką erytropoetyną a produktami kontrolnymi. W czterech kontrolowanych placebo badaniach współczynnik ryzyka dla całkowitego czasu przeżycia wahał się w zakresie pomiędzy 1,25 i 2,47 na korzyść produktów kontrolnych. Badania te wykazały stałą, niewyjaśnioną, statystycznie istotną nadmierną śmiertelność u pacjentów z niedokrwistością związaną z różnymi częstymi nowotworami, otrzymujących rekombinowaną ludzką erytropoetynę, w porównaniu z produktami kontrolnymi. Całkowity czas przeżycia w badaniach nie mógł być zadowalająco wyjaśniony różnicami w częstości występowania zakrzepicy i powiązanych powikłań

między pacjentami, którym podawano rekombinowaną ludzką erytropoetynę a pacjentami w grupie kontrolnej.

Przeprowadzono również analizę danych zebranych z poziomu pacjentów od ponad 13 900 pacjentów z chorobą nowotworową (chemio-, radio-, chemioradioterapia lub brak terapii) uczestniczących w 53 kontrolowanych badaniach klinicznych różnych epoetyn. Metaanaliza danych dotyczących całkowitego czasu przeżycia wykazała estymację punktową współczynnika ryzyka 1,06 na korzyść produktów kontrolnych (95% CI: 1,00, 1,12; 53 badania i 13 933 pacjentów), a dla pacjentów z chorobą nowotworową otrzymujących chemioterapię współczynnik ryzyka całkowitego czasu przeżycia wynosił 1,04 (95% CI: 0,97, 1,11; 38 badań i 10 441 pacjentów). Metaanalizy wykazały również konsekwentnie istotnie podwyższone względne ryzyko wystąpienia epizodów zakrzepowozatorowych u pacjentów z chorobą nowotworową otrzymujących rekombinowaną ludzką erytropoetynę (patrz punkt 4.4).

Przeprowadzono randomizowane, otwarte, wielośrodkowe badanie z udziałem 2 098 kobiet z niedokrwistością i przerzutowym nowotworem piersi, które otrzymywały chemioterapię pierwszego lub drugiego rzutu. Było to badanie równoważności (ang. *non-inferiority*) opracowane w celu wykluczenia 15% wzrostu ryzyka progresji guza lub zgonu w przypadku stosowania epoetyny alfa ze standardową opieką w porównaniu z samą standardową opieką. W punkcie granicznym zbierania danych klinicznych mediana czasu bez progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS) na podstawie oceny progresji choroby przez badacza wynosiła 7,4 miesiąca w każdej z grup leczenia (HR 1,09; 95% CI: 0,99; 1,20), wskazując na to, że nie osiągnięto celu badania. W grupie otrzymującej epoetynę alfa ze standardową opieką znacznie mniej pacjentek (5,8% w porównaniu z 11,4%) otrzymywało transfuzję erytrocytów; z kolei w grupie otrzymującej epoetynę alfa ze standardową opieką u znacznie większej liczby pacjentek (2,8% w porównaniu z 1,4%) wystąpiły zakrzepowe zdarzenia naczyniowe. W momencie analizy końcowej odnotowano 1 653 zgony. Mediana całkowitego czasu przeżycia w grupie otrzymującej epoetynę alfa ze standardową opieką wynosiła 17,8 miesiąca w porównaniu z 18,0 miesiącami w grupie otrzymującej tylko standardową opiekę (HR 1,07; 95% CI: 0,97; 1,18). Mediana czasu do progresji (ang. *time to progression*, TTP) na podstawie określonej przez badacza choroby progresywnej (ang. *progressive disease*, PD) wynosiła 7,5 miesiąca w grupie otrzymującej epoetynę alfa ze standardową opieką oraz 7,5 miesiąca w grupie otrzymującej tylko standardową opiekę (HR 1,099; 95% CI: 0,998; 1,210). Mediana TPP oparta na PD określonej przez IRC wynosiła 8,0 miesięcy w grupie otrzymującej epoetynę alfa ze standardową opieką oraz 8,3 miesiąca w grupie otrzymującej tylko standardową opiekę (HR 1,033; 95% CI: 0,924; 1,156).

Program autologicznej transfuzji krwi

W badaniu z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo, przeprowadzonym z udziałem 204 pacjentów, i w badaniu z zastosowaniem pojedynczej ślepej próby, kontrolowanym placebo, przeprowadzonym z udziałem 55 pacjentów oceniano skuteczność epoetyny alfa w przyczynianiu się do autologicznej transfuzji krwi u pacjentów z niską wartością hematokrytu ($\leq 39\%$ i brak niedokrwistości na tle niedoboru żelaza) zakwalifikowanych do dużych operacji ortopedycznych.

W badaniu z zastosowaniem podwójnie ślepej próby podawano pacjentom epoetynę alfa 600 j.m./kg lub placebo dożylnie raz na dobę co 3 do 4 dni w okresie 3 tygodni (w sumie 6 dawek). Przeciętnie pacjenci leczeni epoetyną alfa byli w stanie zgromadzić znacznie więcej jednostek zapasu krwi (4,5 jednostki) niż pacjenci otrzymujący placebo (3,0 jednostki).

W badaniu z zastosowaniem pojedynczej ślepej próby podawano pacjentom epoetynę alfa 300 j.m./kg lub 600 j.m./kg lub placebo dożylnie raz na dobę co 3 do 4 dni w okresie 3 tygodni (w sumie 6 dawek). Pacjenci leczeni epoetyną alfa byli również w stanie zgromadzić znacznie więcej jednostek zapasu krwi (epoetyna alfa w dawce 300 j.m./kg = 4,4 jednostki; epoetyna alfa w dawce 600 j.m./kg = 4,7 jednostki) niż pacjenci otrzymujący placebo (2,9 jednostki).

Leczenie epoetyną alfa zmniejszyło ryzyko narażenia na krew allogeniczną o 50% w porównaniu z pacjentami nieotrzymującymi epoetyny alfa.

Duże operacje ortopedyczne elektywne

Wpływ epoetyny alfa (300 j.m./kg lub 100 j.m./kg) na narażenie na transfuzję krwi allogeniczną oceniano w badaniu klinicznym kontrolowanym placebo z zastosowaniem podwójnie ślepej próby u pacjentów dorosłych bez niedoboru żelaza, zakwalifikowanych do dużej operacji ortopedycznej elektywnej biodra lub kolana. Epoetynę alfa podawano podskórnie przez 10 dni przed zabiegiem, w dniu zabiegu i przez 4 dni po zabiegu. Pacjentów stratyfikowano według ich wyjściowego stężenia hemoglobiny (≤ 10 g/dl, od > 10 do ≤ 13 g/dl i > 13 g/dl).

Podawanie epoetyny alfa w dawce 300 j.m./kg znacznie zmniejszyło ryzyko allogenicznej transfuzji krwi u pacjentów ze stężeniem hemoglobiny od > 10 do ≤ 13 g/dl przed leczeniem. 16% pacjentów leczonych epoetyną alfa 300 j.m./kg, 23% pacjentów leczonych epoetyną alfa 100 j.m./kg i 45% pacjentów otrzymujących placebo wymagało transfuzji krwi.

W otwartym badaniu, prowadzonym w grupach równoległych, z udziałem pacjentów dorosłych bez niedoboru żelaza ze stężeniem hemoglobiny od ≥ 10 do ≤ 13 g/dl przed leczeniem, którzy byli zakwalifikowani do dużej operacji ortopedycznej biodra lub kolana, porównano podawanie epoetyny alfa 300 j.m./kg podskórnie, codziennie przez 10 dni przed zabiegiem, w dniu zabiegu i przez 4 dni po zabiegu, z podawaniem epoetyny alfa 600 j.m./kg podskórnie, raz w tygodniu przez 3 tygodnie przed zabiegiem i w dniu zabiegu.

Średni wzrost stężenia hemoglobiny od okresu przed leczeniem do momentu przed zabiegiem w grupie otrzymującej 600 j.m./kg raz w tygodniu (1,44 g/dl) był dwukrotnie wyższy niż w grupie otrzymującej 300 j.m./kg codziennie (0,73 g/dl). Średnie stężenia hemoglobiny były podobne w obu grupach pacjentów przez cały okres pooperacyjny.

Skutkiem odpowiedzi erytropoetycznej obserwowanej w obu leczonych grupach były podobne częstotliwości transfuzji krwi (16% w grupie otrzymującej 600 j.m./kg raz w tygodniu i 20% w grupie otrzymującej 300 j.m./kg codziennie).

Leczenie dorosłych pacjentów z MDS o niskim lub pośrednim-1 ryzyku

W wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania epoetyny alfa u dorosłych pacjentów z niedokrwistością i z MDS o niskim lub pośrednim-1 ryzyku.

Pacjentów stratyfikowano według poziomu erytropoetyny w surowicy (sEPO) oraz przeprowadzenia wcześniej transfuzji krwi podczas badania przesiewowego. Najważniejsze wyjściowe cechy charakterystyczne warstwy < 200 mj./ml przedstawiono w tabeli poniżej.

Wyjściowe cechy charakterystyczne dotyczące pacjentów z sEPO < 200 mj./ml podczas badania przesiewowego

Łącznie (N) ^b	Po randomizacji	
	Epoetyna alfa	Placebo
	85 ^a	45
sEPO podczas badania przesiewowego < 200 mj./ml (N)	71	39
Hemoglobina (g/l)		
N	71	39
Średnia	92,1 (8,57)	92,1 (8,51)
Mediana	94,0	96,0
Zakres	(71, 109)	(69, 105)
95% przedział ufności dla średniej	(90,1; 94,1)	(89,3; 94,9)
Wcześniejsze transfuzje krwi		
N	71	39
Tak	31 (43,7%)	17 (43,6%)
≤ 2 jednostki krwinek	16 (51,6%)	9 (52,9%)

Wyjściowe cechy charakterystyczne dotyczące pacjentów z sEPO < 200 mj./ml podczas badania przesiewowego

czerwonych > 2 i ≤ 4 jednostki krwinek	14 (45,2%)	8 (47,1%)
czerwonych > 4 jednostek krwinek	1 (3,2%)	0
czerwonych		
Nie	40 (56,3%)	22 (56,4%)

^a w przypadku jednego pacjenta nie było danych na temat sEPO

^b w warstwie ≥ 200 mj./ml było 13 pacjentów z grupy otrzymującej epoetynę alfa i 6 pacjentów z grupy otrzymującej placebo

Odpowiedź erytroidalną zdefiniowano zgodnie z kryteriami Międzynarodowej Grupy Roboczej (*International Working Group* — IWG) z 2006 r. jako wzrost stężenia hemoglobiny o $\geq 1,5$ g/dl względem wartości wyjściowej lub spadek liczby przetoczonych jednostek krwinek czerwonych o co najmniej 4 jednostki co 8 tygodni w porównaniu do 8 tygodni przed badaniem wyjściowym (wyrażone jako liczba bezwzględna) oraz czas trwania odpowiedzi wynoszący co najmniej 8 tygodni.

Odpowiedź erytroidalną w ciągu pierwszych 24 tygodni badania wykazało 27/85 (31,8%) pacjentów z grupy otrzymującej epoetynę alfa w porównaniu do 2/45 (4,4%) pacjentów z grupy otrzymującej placebo ($p < 0,001$). Wszyscy reagujący pacjenci należeli do warstwy, w której wartość sEPO wynosiła < 200 mj./ml podczas badania przesiewowego. W tej warstwie 20/40 (50%) pacjentów niepoddawanych wcześniej transfuzji wykazało odpowiedź erytroidalną w ciągu pierwszych 24 tygodni w porównaniu do 7/31 (22,6%) pacjentów poddawanych wcześniej transfuzji (dwóch pacjentów poddawanych wcześniej transfuzji krwi osiągnęło pierwszorzędowy punkt końcowy na podstawie spadku liczby przetoczonych jednostek krwinek czerwonych o co najmniej 4 jednostki co 8 tygodni w porównaniu do 8 tygodni przed badaniem wyjściowym (wyrażone jako liczba bezwzględna)).

Mediana czasu od badania wyjściowego do pierwszej transfuzji była istotnie statystycznie dłuższa w grupie otrzymującej epoetynę alfa w porównaniu do grupy otrzymującej placebo (49 vs 37 dni; $p = 0,046$). Po 4 tygodniach leczenia czas do pierwszej transfuzji jeszcze się wydłużył w grupie otrzymującej epoetynę alfa (142 vs 50 dni, $p = 0,007$). Odsetek pacjentów poddanych transfuzji w grupie otrzymującej epoetynę alfa zmniejszył się z 51,8% 8 tygodni przed badaniem wyjściowym do 24,7% między tygodniem 16 a 24 w porównaniu do grupy otrzymującej placebo, w której nastąpił wzrost wskaźnika transfuzji z 48,9% do 54,1% w tym samym czasie.

Dzieci i młodzież

Przewlekła niewydolność nerek

Epoetynę alfa oceniano w otwartym nierandomizowanym 52-tygodniowym badaniu klinicznym z otwartym zakresem dawki z udziałem dzieci i młodzieży z CRF poddawanych hemodializie. Mediana wieku pacjentów włączonych do badania wynosiła 11,6 roku (zakres od 0,5 do 20,1 roku).

Epoetynę alfa podawano po dializie w dawce 75 j.m./kg/tydzień dożylnie w 2 lub 3 podzielonych dawkach, stopniowo zwiększając dawkę o 75 j.m./kg/tydzień co 4 tygodnie (do maksymalnie 300 j.m./kg/tydzień) w celu osiągnięcia wzrostu stężenia hemoglobiny o 1 g/dl/miesiąc. Wymagany zakres stężenia hemoglobiny wynosił od 9,6 do 11,2 g/dl. 81% pacjentów osiągnęło poziom stężenia hemoglobiny. Mediana czasu do osiągnięcia wartości docelowej wynosiła 11 tygodni, a mediana stosowanej dawki w chwili osiągnięcia wartości docelowej wynosiła 150 j.m./kg/tydzień. Spośród pacjentów, którzy osiągnęli wartość docelową, 90% stosowało schemat dawkowania 3 razy na tydzień.

Po 52 tygodniach, 57% pacjentów pozostało w badaniu i otrzymywało medianę dawki 200 j.m./kg/tydzień.

Dane kliniczne dotyczące podania podskórnego u dzieci są ograniczone. W pięciu niewielkich otwartych, niekontrolowanych badaniach (liczba pacjentów wynosiła od 9 do 22, łącznie N = 72), epoetynę alfa podawano dzieciom podskórną w dawkach początkowych wynoszących od 100 j.m./kg na tydzień do 150 j.m./kg na tydzień, z możliwością zwiększenia dawki do 300 j.m./kg na tydzień. W powyższych badaniach większość stanowili pacjenci jeszcze nie poddawani dializie (N = 44), 27 pacjentów otrzymywało dializę otrzewnową, a 2 otrzymywało hemodializę. Wiek pacjentów mieścił się w przedziale od 4 miesięcy do 17 lat. Zasadniczo badania te miały ograniczenia metodologiczne, ale leczenie wiązało się z pozytywną tendencją do większych stężeń hemoglobiny. Nie odnotowano niespodziewanych działań niepożądanych (patrz punkt 4.2).

Niedokrwistość wywołana chemioterapią

W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu z zastosowaniem podwójnie ślepej próby trwającym 16 tygodni i randomizowanym, kontrolowanym, otwartym badaniu trwającym 20 tygodni oceniano epoetynę alfa 600 j.m./kg (podawaną dożylnie lub podskórną raz na tydzień) u dzieci i młodzieży z niedokrwistością, otrzymujących chemioterapię mielosupresyjną w leczeniu różnych nowotworów wieku dziecięcego z wyjątkiem nowotworów szpiku.

W 16-tygodniowym badaniu (n = 222) w grupie pacjentów leczonych epoetyną alfa nie odnotowano statystycznie istotnego wpływu na wyniki na podstawie odpowiedzi pacjentów lub rodziców uzyskanych przy zastosowaniu Pediatrycznego Kwestionariusza Jakości Życia (ang. *Paediatric Quality of Life Inventory*) lub na wyniki w Module Rak (ang. *Cancer Module*), w porównaniu z placebo (pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący skuteczności). Ponadto nie zaobserwowano statystycznej różnicy w odsetkach pacjentów wymagających transfuzji koncentratu erytrocytów, między grupą otrzymującą epoetynę alfa a grupą placebo.

W 20-tygodniowym badaniu (n = 225) nie zaobserwowano znaczącej różnicy w pierwszorzędowym punkcie końcowym dotyczącym skuteczności, tj. odsetku pacjentów wymagających transfuzji erytrocytów po 28. dniu (62% pacjentów otrzymujących epoetynę alfa w porównaniu z 69% pacjentów otrzymujących standardową opiekę).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po wstrzyknięciu podskórnym stężenie epoetyny alfa w surowicy osiąga swój szczyt w okresie od 12 do 18 godzin po podaniu. Nie stwierdzono kumulacji po wielokrotnym podaniu dawki 600 j.m./kg podawanej podskórną raz w tygodniu.

Biodostępność bezwzględna epoetyny alfa po podaniu podskórnym wynosi około 20% u zdrowych osób.

Dystrybucja

Po podaniu dożylnym dawek 50 i 100 j.m./kg zdrowym osobom średnia objętość dystrybucji wynosiła 49,3 ml/kg. Po podaniu dożylnym epoetyny alfa pacjentom z przewlekłą niewydolnością nerek objętość dystrybucji wynosiła odpowiednio od 57 do 107 ml/kg po podaniu pojedynczej dawki (12 j.m./kg) i od 42 do 64 ml/kg po podaniu wielokrotnym (48-192 j.m./kg). Zatem objętość dystrybucji jest nieco większa niż przestrzeń w osoczu.

Eliminacja

Okres półtrwania epoetyny alfa po wielokrotnym podaniu dożylnym wynosi około 4 godzin u zdrowych osób.

Szacuje się, że okres półtrwania w przypadku podania podskórnego wynosi około 24 godzin u zdrowych osób.

Średnia wartość CL/F dla schematów dawkowania 150 j.m./kg 3 razy w tygodniu i 40 000 j.m. raz w tygodniu u zdrowych osób wynosiła odpowiednio 31,2 i 12,6 ml/h/kg. Średnia wartość CL/F dla schematów dawkowania 150 j.m./kg 3 razy w tygodniu i 40 000 j.m. raz w tygodniu u pacjentów z niedokrwistością i z nowotworami wynosiła odpowiednio 45,8 i 11,3 ml/h/kg. U większości pacjentów z niedokrwistością i nowotworami otrzymujących chemioterapię cykliczną wartość CL/F po podaniu dawek podskórnych 40 000 j.m. raz w tygodniu i 150 j.m./kg 3 razy w tygodniu była niższa w porównaniu z wartościami u osób zdrowych.

Liniowość lub nieliniowość

U zdrowych osób odnotowano proporcjonalny do dawki wzrost stężenia epoetyny alfa w surowicy po dożylnym podaniu 150 i 300 j.m./kg 3 razy w tygodniu. Podawanie pojedynczych dawek epoetyny alfa od 300 do 2 400 j.m./kg podskórnie doprowadziło do liniowej zależności pomiędzy średnią wartością C_{max} a dawką i pomiędzy średnią wartością AUC a dawką. U osób zdrowych zaobserwowano odwrotną zależność pomiędzy pozornym klirensiem a dawką.

W badaniach przeprowadzonych w celu zbadania wydłużonych odstępów dawkowania (40 000 j.m. raz w tygodniu oraz 80 000, 100 000 i 120 000 j.m. co dwa tygodnie) odnotowano liniową, ale nie proporcjonalną do dawki, zależność pomiędzy średnią wartością C_{max} a dawką i pomiędzy średnią wartością AUC a dawką w stanie stacjonarnym.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Epoetyna alfa wykazuje zależne od dawki działanie na parametry hematologiczne, które jest niezależne od drogi podawania.

Dzieci i młodzież

U dzieci i młodzieży z przewlekłą niewydolnością nerek zgłaszano okres półtrwania epoetyny alfa wynoszący około od 6,2 do 8,7 godziny po wielokrotnym podaniu dożylnym. Profil farmakokinetyczny epoetyny alfa u dzieci i młodzieży wydaje się być podobny do tego u dorosłych.

Dane farmakokinetyczne u noworodków są ograniczone.

Z badania z udziałem 7 przedwcześnie urodzonych noworodków z bardzo niską urodzeniową masą ciała i 10 zdrowych dorosłych, którzy otrzymywali erytropoetynę dożylnie, wynika, że objętość dystrybucji była około od 1,5 do 2 razy większa u przedwcześnie urodzonych noworodków w porównaniu ze zdrowymi dorosłymi, natomiast klirens był 3 razy większy u przedwcześnie urodzonych noworodków niż u zdrowych dorosłych.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek okres półtrwania podanej dożylnie epoetyny alfa jest nieco przedłużony o około 5 godzin w porównaniu ze zdrowymi osobami.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksykologicznych dotyczących podania wielokrotnego prowadzonych na psach i szczurach (ale nie na małpach) leczenie epoetyną alfa wiązało się z subklinicznym włóknieniem szpiku kostnego. Włóknienie szpiku kostnego jest znanym powikłaniem przewlekłej niewydolności nerek u ludzi i może być związane z wtórną nadczynnością przytarczyc lub nieznanymi czynnikami. Częstość włóknienia szpiku kostnego nie była zwiększona w badaniu obejmującym pacjentów poddawanych hemodializie, leczonych epoetyną alfa przez 3 lata w porównaniu z dopasowaną grupą kontrolną, złożoną z chorych dializowanych, nieleczonych epoetyną alfa.

Epoetyna alfa nie indukuje mutacji genów bakterii (test Ames), aberracji chromosomalnych w komórkach ssaków, mikrojąder u myszy, ani mutacji genów w miejscu HGPRT.

Nie przeprowadzono długoterminowych badań rakotwórczości. Sprzeczne doniesienia w literaturze, opierające się na wynikach badań *in vitro* prowadzonych na próbkach guzów ludzkich, wskazują na potencjalną rolę erytropoetyn jako czynników stymulujących proliferację guzów. Ich znaczenie kliniczne jest niepewne.

W hodowli komórek ludzkiego szpiku kostnego epoetyna alfa stymuluje swoiście erytropoezę i nie ma wpływu na leukopoezę. Nie udało się wykryć działania cytotoksycznego epoetyny alfa na komórki szpiku kostnego.

W badaniach na zwierzętach wykazano, że epoetyna alfa podawana w dawkach tygodniowych przekraczających około 20 razy zalecaną dawkę tygodniową u ludzi, powodowała zmniejszenie masy ciała płodu, opóźnienie kostnienia i zwiększenie śmiertelności płodów. Zmiany te interpretuje się jako wtórne do zmniejszonego przyrostu masy ciała matki, przy czym znaczenie dla człowieka nie jest znane w przypadku terapeutycznych poziomów dawek.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu diwodorofosforan dwuwodny
Disodu fosforan dwuwodny
Sodu chlorek
Glicyna
Polisorbat 80
Woda do wstrzykiwań
Kwas solny (do ustalenia pH)
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać i przewozić w stanie schłodzonym (od 2 °C do 8 °C). Taki zakres temperatury należy ściśle utrzymywać do czasu podania pacjentowi.

W przypadku stosowania ambulatoryjnego produktu leczniczego można wyjąć z lodówki, bez ponownego umieszczania w niej, na okres maksymalnie 3 dni w temperaturze nie wyższej niż 25 °C. Jeśli lek nie został zużyty do końca tego okresu, należy go wyrzucić.

Nie zamrażać ani nie wstrząsać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułko-strzykawki (szkło typu I), z osłoną zabezpieczającą igłę lub bez osłony, z korkiem (guma z teflonową powierzchnią tłoczącą) zamknięte w blistrze.

Epoetin alfa HEXAL 1 000 j.m./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Każda ampułko-strzykawka zawiera 0,5 ml roztworu.

Opakowanie zawiera od 1 lub 6 ampułko-strzykawek.

Epoetin alfa HEXAL 2 000 j.m./1 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Każda ampułko-strzykawka zawiera 1 ml roztworu.
Opakowanie zawiera od 1 lub 6 ampułko-strzykawk.

Epoetin alfa HEXAL 3 000 j.m./0,3 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Każda ampułko-strzykawka zawiera 0,3 ml roztworu.
Opakowanie zawiera od 1 lub 6 ampułko-strzykawk.

Epoetin alfa HEXAL 4 000 j.m./0,4 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Każda ampułko-strzykawka zawiera 0,4 ml roztworu.
Opakowanie zawiera od 1 lub 6 ampułko-strzykawk.

Epoetin alfa HEXAL 5 000 j.m./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Każda ampułko-strzykawka zawiera 0,5 ml roztworu.
Opakowanie zawiera od 1 lub 6 ampułko-strzykawk.

Epoetin alfa HEXAL 6 000 j.m./0,6 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Każda ampułko-strzykawka zawiera 0,6 ml roztworu.
Opakowanie zawiera od 1 lub 6 ampułko-strzykawk.

Epoetin alfa HEXAL 7 000 j.m./0,7 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Każda ampułko-strzykawka zawiera 0,7 ml roztworu.
Opakowanie zawiera od 1 lub 6 ampułko-strzykawk.

Epoetin alfa HEXAL 8 000 j.m./0,8 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Każda ampułko-strzykawka zawiera 0,8 ml roztworu.
Opakowanie zawiera od 1 lub 6 ampułko-strzykawk.

Epoetin alfa HEXAL 9 000 j.m./0,9 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Każda ampułko-strzykawka zawiera 0,9 ml roztworu.
Opakowanie zawiera od 1 lub 6 ampułko-strzykawk.

Epoetin alfa HEXAL 10 000 j.m./1 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Każda ampułko-strzykawka zawiera 1 ml roztworu.
Opakowanie zawiera od 1 lub 6 ampułko-strzykawk.

Epoetin alfa HEXAL 20 000 j.m./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Każda ampułko-strzykawka zawiera 0,5 ml roztworu.
Opakowanie zawiera 1, 4 lub 6 ampułko-strzykawk.

Epoetin alfa HEXAL 30 000 j.m./0,75 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Każda ampułko-strzykawka zawiera 0,75 ml roztworu.
Opakowanie zawiera 1, 4 lub 6 ampułko-strzykawk.

Epoetin alfa HEXAL 40 000 j.m./1 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Każda ampułko-strzykawka zawiera 1 ml roztworu.
Opakowanie zawiera 1, 4 lub 6 ampułko-strzykawk.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produktu Epoetin alfa HEXAL nie należy używać i należy go usunąć:

- jeśli płyn jest zabarwiony lub widoczne są pływające w nim cząstki;
- jeśli opakowanie utraciło szczelność;
- jeśli wiadomo lub istnieje przypuszczenie, że produkt został przypadkowo zamrożony lub

- jeśli wystąpiła awaria lodówki..

Ampułko-strzykawki są gotowe do użycia (patrz punkt 4.2). Nie wstrząsać ampułko-strzykawek. Strzykawki mają wytłoczone pierścienie skalujące, umożliwiające częściowe użycie w razie potrzeby. Każdy pierścień skalujący odpowiada objętości 0,1 ml. Produkt jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku. Należy pobierać tylko jedną dawkę produktu Epoetin alfa HEXAL ze strzykawki i usuwać niepotrzebny roztwór przed wstrzyknięciem.

Stosowanie ampułko-strzykawki z osłoną zabezpieczającą igłę

Osłona zabezpieczająca zakrywa igłę po wykonaniu wstrzyknięcia, co zapobiega skałeczeniu igłą. Nie ma to wpływu na normalne działanie strzykawki. Powoli i równomiernie naciskać tłok, aż do podania całej dawki i braku możliwości dalszego wciśnięcia tłoka. Nadal naciskając tłok strzykawki, wyjąć igłę z ciała pacjenta. Osłona zabezpieczająca zakrywa igłę po zwolnieniu tłoka.

Stosowanie ampułko-strzykawki bez osłony zabezpieczającej igłę

Podać dawkę zgodnie ze standardowym protokołem.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Hexal AG
Industriestr. 25
83607 Holzkirchen
Niemcy

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Epoetin alfa HEXAL 1 000 j.m./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
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 j.m./1 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
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 j.m./0,3 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
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 j.m./0,4 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
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 j.m./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
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 j.m./0,6 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
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 j.m./0,7 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
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 j.m./0,8 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
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 j.m./0,9 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
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 j.m./1 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
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 j.m./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
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 j.m./0,75 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
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 j.m./1 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
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 WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28 sierpnia 2007 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18 czerwca 2012 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Kolodvorska cesta 27
1234 Menges
Słowenia

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Austria

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmuje wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Epoetin alfa HEXAL 1 000 j.m./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce

epoetyna alfa

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ/SUBSTANCJI CZYNNYCH

1 ampulko-strzykawka o pojemności 0,5 ml zawiera 1 000 jednostek międzynarodowych (j.m.), co odpowiada 8,4 mikrograma epoetyny alfa.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu diwodorofosforan dwuwodny, disodu fosforan dwuwodny, sodu chlorek, glicyna, polisorbat 80, kwas solny, sodu wodorotlenek i woda do wstrzykiwań.
Inne informacje, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

1 ampulko-strzykawka 0,5 ml

6 ampulko-strzykawk 0,5 ml

1 ampulko-strzykawka 0,5 ml z osłoną zabezpieczającą igłę

6 ampulko-strzykawk 0,5 ml z osłoną zabezpieczającą igłę

5. SPOSÓB I DROGA/DROGI PODANIA

Do podania podskórnego i dożylnego.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Nie wstrząsać.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać i przewozić w stanie schłodzonym.
Nie zamrażać.

Przechowywać ampułko-strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.
Przechowywać ampułko-strzykawki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Hexal AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen, Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA/NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Epoetin alfa HEXAL 1 000 j.m./0,5 ml

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA/STRZYKAWKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA/DROGI PODANIA

Epoetin alfa HEXAL 1 000 j.m./0,5 ml do wstrzykiwań

epoetyna alfa
iv./sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Epoetin alfa HEXAL 2 000 j.m./1 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

epoetyna alfa

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ/SUBSTANCJI CZYNNYCH

1 ampułko-strzykawka o pojemności 1 ml zawiera 2 000 jednostek międzynarodowych (j.m.), co odpowiada 16,8 mikrograma epoetyny alfa.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu diwodorofosforan dwuwodny, disodu fosforan dwuwodny, sodu chlorek, glicyna, polisorbát 80, kwas solny, sodu wodorotlenek i woda do wstrzykiwań. Inne informacje, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

1 ampułko-strzykawka 1 ml

6 ampułko-strzykawk 1 ml

1 ampułko-strzykawka 1 ml z osłoną zabezpieczającą igłę

6 ampułko-strzykawk 1 ml z osłoną zabezpieczającą igłę

5. SPOSÓB I DROGA/DROGI PODANIA

Do podania podskórnego i dożylnego.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Nie wstrząsać.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać i przewozić w stanie schłodzonym.
Nie zamrażać.

Przechowywać ampułko-strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.
Przechowywać ampułko-strzykawki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Hexal AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen, Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA/NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Epoetin alfa HEXAL 2 000 j.m./1 ml

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA/STRZYKAWKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA/DROGI PODANIA

Epoetin alfa HEXAL 2 000 j.m./1 ml do wstrzykiwań

epoetyna alfa
iv./sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Epoetin alfa HEXAL 3 000 j.m./0,3 ml roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce

epoetyna alfa

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ/SUBSTANCJI CZYNNYCH

1 ampulko-strzykawka o pojemności 0,3 ml zawiera 3 000 jednostek międzynarodowych (j.m.), co odpowiada 25,2 mikrograma epoetyny alfa.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu diwodorofosforan dwuwodny, disodu fosforan dwuwodny, sodu chlorek, glicyna, polisorbata 80, kwas solny, sodu wodorotlenek i woda do wstrzykiwań. Inne informacje, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

1 ampulko-strzykawka 0,3 ml

6 ampulko-strzykawk 0,3 ml

1 ampulko-strzykawka 0,3 ml z osłoną zabezpieczającą igłę

6 ampulko-strzykawk 0,3 ml z osłoną zabezpieczającą igłę

5. SPOSÓB I DROGA/DROGI PODANIA

Do podania podskórnego i dożylnego.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Nie wstrząsać.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać i przewozić w stanie schłodzonym.
Nie zamrażać.

Przechowywać ampułko-strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.
Przechowywać ampułko-strzykawki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Hexal AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen, Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA/NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Epoetin alfa HEXAL 3 000 j.m./0,3 ml

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA/STRZYKAWKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA/DROGI PODANIA

Epoetin alfa HEXAL 3 000 j.m./0,3 ml do wstrzykiwań

epoetyna alfa
iv./sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Epoetin alfa HEXAL 4 000 j.m./0,4 ml roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce

epoetyna alfa

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ/SUBSTANCJI CZYNNYCH

1 ampulko-strzykawka o pojemności 0,4 ml zawiera 4 000 jednostek międzynarodowych (j.m.), co odpowiada 33,6 mikrograma epoetyny alfa.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu diwodorofosforan dwuwodny, disodu fosforan dwuwodny, sodu chlorek, glicyna, polisorbát 80, kwas solny, sodu wodorotlenek i woda do wstrzykiwań. Inne informacje, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

1 ampulko-strzykawka 0,4 ml

6 ampulko-strzykawk 0,4 ml

1 ampulko-strzykawka 0,4 ml z osłoną zabezpieczającą igłę

6 ampulko-strzykawk 0,4 ml z osłoną zabezpieczającą igłę

5. SPOSÓB I DROGA/DROGI PODANIA

Do podania podskórnego i dożylnego.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Nie wstrząsać.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać i przewozić w stanie schłodzonym.
Nie zamrażać.

Przechowywać ampułko-strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.
Przechowywać ampułko-strzykawki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Hexal AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen, Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA/NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Epoetin alfa HEXAL 4 000 j.m./0,4 ml

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA/STRZYKAWKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA/DROGI PODANIA

Epoetin alfa HEXAL 4 000 j.m./0,4 ml do wstrzykiwań

epoetyna alfa
iv./sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Epoetin alfa HEXAL 5 000 j.m./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce

epoetyna alfa

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ/SUBSTANCJI CZYNNYCH

1 ampulko-strzykawka o pojemności 0,5 ml zawiera 5 000 jednostek międzynarodowych (j.m.), co odpowiada 42,0 mikrogramom epoetyny alfa.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu diwodorofosforan dwuwodny, disodu fosforan dwuwodny, sodu chlorek, glicyna, polisorbat 80, kwas solny, sodu wodorotlenek i woda do wstrzykiwań. Inne informacje, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

1 ampulko-strzykawka 0,5 ml

6 ampulko-strzykawk 0,5 ml

1 ampulko-strzykawka 0,5 ml z osłoną zabezpieczającą igłę

6 ampulko-strzykawk 0,5 ml z osłoną zabezpieczającą igłę

5. SPOSÓB I DROGA/DROGI PODANIA

Do podania podskórnego i dożylnego.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Nie wstrząsać.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać i przewozić w stanie schłodzonym.
Nie zamrażać.

Przechowywać ampułko-strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.
Przechowywać ampułko-strzykawki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Hexal AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen, Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA/NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Epoetin alfa HEXAL 5 000 j.m./0,5 ml

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA/STRZYKAWKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA/DROGI PODANIA

Epoetin alfa HEXAL 5 000 j.m./0,5 ml do wstrzykiwań

epoetyna alfa
iv./sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Epoetin alfa HEXAL 6 000 j.m./0,6 ml roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce

epoetyna alfa

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ/SUBSTANCJI CZYNNYCH

1 ampulko-strzykawka o pojemności 0,6 ml zawiera 6 000 jednostek międzynarodowych (j.m.), co odpowiada 50,4 mikrograma epoetyny alfa.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu diwodorofosforan dwuwodny, disodu fosforan dwuwodny, sodu chlorek, glicyna, polisorbit 80, kwas solny, sodu wodorotlenek i woda do wstrzykiwań. Inne informacje, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

1 ampulko-strzykawka 0,6 ml

6 ampulko-strzykawk 0,6 ml

1 ampulko-strzykawka 0,6 ml z osłoną zabezpieczającą igłę

6 ampulko-strzykawk 0,6 ml z osłoną zabezpieczającą igłę

5. SPOSÓB I DROGA/DROGI PODANIA

Do podania podskórnego i dożylnego.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Nie wstrząsać.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać i przewozić w stanie schłodzonym.
Nie zamrażać.

Przechowywać ampułko-strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.
Przechowywać ampułko-strzykawki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Hexal AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen, Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA/NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Epoetin alfa HEXAL 6 000 j.m./0,6 ml

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA/STRZYKAWKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA/DROGI PODANIA

Epoetin alfa HEXAL 6 000 j.m./0,6 ml do wstrzykiwań

epoetyna alfa
iv./sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Epoetin alfa HEXAL 7 000 j.m./0,7 ml roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce

epoetyna alfa

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ/SUBSTANCJI CZYNNYCH

1 ampulko-strzykawka o pojemności 0,7 ml zawiera 7 000 jednostek międzynarodowych (j.m.), co odpowiada 58,8 mikrograma epoetyny alfa.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu diwodorofosforan dwuwodny, disodu fosforan dwuwodny, sodu chlorek, glicyna, polisorbát 80, kwas solny, sodu wodorotlenek i woda do wstrzykiwań. Inne informacje, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

1 ampulko-strzykawka 0,7 ml

6 ampulko-strzykawk 0,7 ml

1 ampulko-strzykawka 0,7 ml z osłoną zabezpieczającą igłę

6 ampulko-strzykawk 0,7 ml z osłoną zabezpieczającą igłę

5. SPOSÓB I DROGA/DROGI PODANIA

Do podania podskórnego i dożylnego.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Nie wstrząsać.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać i przewozić w stanie schłodzonym.
Nie zamrażać.

Przechowywać ampułko-strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.
Przechowywać ampułko-strzykawki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Hexal AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen, Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA/NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Epoetin alfa HEXAL 7 000 j.m./0,7 ml

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA/STRZYKAWKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA/DROGI PODANIA

Epoetin alfa HEXAL 7 000 j.m./0,7 ml do wstrzykiwań

epoetyna alfa
iv./sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Epoetin alfa HEXAL 8 000 j.m./0,8 ml roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce

epoetyna alfa

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ/SUBSTANCJI CZYNNYCH

1 ampulko-strzykawka o pojemności 0,8 ml zawiera 8 000 jednostek międzynarodowych (j.m.), co odpowiada 67,2 mikrograma epoetyny alfa.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu diwodorofosforan dwuwodny, disodu fosforan dwuwodny, sodu chlorek, glicyna, polisorbit 80, kwas solny, sodu wodorotlenek i woda do wstrzykiwań. Inne informacje, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

1 ampulko-strzykawka 0,8 ml

6 ampulko-strzykawk 0,8 ml

1 ampulko-strzykawka 0,8 ml z osłoną zabezpieczającą igłę

6 ampulko-strzykawk 0,8 ml z osłoną zabezpieczającą igłę

5. SPOSÓB I DROGA/DROGI PODANIA

Do podania podskórnego i dożylnego.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Nie wstrząsać.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać i przewozić w stanie schłodzonym.
Nie zamrażać.

Przechowywać ampułko-strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.
Przechowywać ampułko-strzykawki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Hexal AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen, Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA/NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Epoetin alfa HEXAL 8 000 j.m./0,8 ml

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA/STRZYKAWKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA/DROGI PODANIA

Epoetin alfa HEXAL 8 000 j.m./0,8 ml do wstrzykiwań

epoetyna alfa
iv./sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Epoetin alfa HEXAL 9 000 j.m./0,9 ml roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce

epoetyna alfa

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ/SUBSTANCJI CZYNNYCH

1 ampulko-strzykawka o pojemności 0,9 ml zawiera 9 000 jednostek międzynarodowych (j.m.), co odpowiada 75,6 mikrograma epoetyny alfa.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu diwodorofosforan dwuwodny, disodu fosforan dwuwodny, sodu chlorek, glicyna, polisorbát 80, kwas solny, sodu wodorotlenek i woda do wstrzykiwań. Inne informacje, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

1 ampulko-strzykawka 0,9 ml

6 ampulko-strzykawk 0,9 ml

1 ampulko-strzykawka 0,9 ml z osłoną zabezpieczającą igłę

6 ampulko-strzykawk 0,9 ml z osłoną zabezpieczającą igłę

5. SPOSÓB I DROGA/DROGI PODANIA

Do podania podskórnego i dożylnego.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Nie wstrząsać.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać i przewozić w stanie schłodzonym.
Nie zamrażać.

Przechowywać ampułko-strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.
Przechowywać ampułko-strzykawki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Hexal AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen, Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA/NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Epoetin alfa HEXAL 9 000 j.m./0,9 ml

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA/STRZYKAWKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA/DROGI PODANIA

Epoetin alfa HEXAL 9 000 j.m./0,9 ml do wstrzykiwań

epoetyna alfa
iv./sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Epoetin alfa HEXAL 10 000 j.m./1 ml roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce

epoetyna alfa

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ/SUBSTANCJI CZYNNYCH

1 ampulko-strzykawka o pojemności 1 ml zawiera 10 000 jednostek międzynarodowych (j.m.), co odpowiada 84,0 mikrogramom epoetyny alfa.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu diwodorofosforan dwuwodny, disodu fosforan dwuwodny, sodu chlorek, glicyna, polisorbata 80, kwas solny, sodu wodorotlenek i woda do wstrzykiwań. Inne informacje, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

1 ampulko-strzykawka 1 ml

6 ampulko-strzykawk 1 ml

1 ampulko-strzykawka 1 ml z osłoną zabezpieczającą igłę

6 ampulko-strzykawk 1 ml z osłoną zabezpieczającą igłę

5. SPOSÓB I DROGA/DROGI PODANIA

Do podania podskórnego i dożylnego.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Nie wstrząsać.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać i przewozić w stanie schłodzonym.
Nie zamrażać.

Przechowywać ampułko-strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.
Przechowywać ampułko-strzykawki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Hexal AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen, Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA/NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Epoetin alfa HEXAL 10 000 j.m./1 ml

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA/STRZYKAWKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA/DROGI PODANIA

Epoetin alfa HEXAL 10 000 j.m./1 ml do wstrzykiwań

epoetyna alfa
iv./sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Epoetin alfa HEXAL 20 000 j.m./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

epoetyna alfa

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ/SUBSTANCJI CZYNNYCH

1 ampułko-strzykawka o pojemności 0,5 ml zawiera 20 000 jednostek międzynarodowych (j.m.), co odpowiada 168,0 mikrogramom epoetyny alfa.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu diwodorofosforan dwuwodny, disodu fosforan dwuwodny, sodu chlorek, glicyna, polisorbat 80, kwas solny, sodu wodorotlenek i woda do wstrzykiwań.
Inne informacje, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

1 ampułko-strzykawka 0,5 ml

6 ampułko-strzykawk 0,5 ml

1 ampułko-strzykawka 0,5 ml z osłoną zabezpieczającą igłę

4 ampułko-strzykawk 0,5 ml z osłoną zabezpieczającą igłę

6 ampułko-strzykawk 0,5 ml z osłoną zabezpieczającą igłę

5. SPOSÓB I DROGA/DROGI PODANIA

Do podania podskórnego i dożylnego.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Nie wstrząsać.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECIOWYWANIA

Przechowywać i przewozić w stanie schłodzonym.
Nie zamrażać.

Przechowywać ampułko-strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.
Przechowywać ampułko-strzykawki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Hexal AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen, Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA/NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Epoetin alfa HEXAL 20 000 j.m./0,5 ml

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA/STRZYKAWKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA/DROGI PODANIA

Epoetin alfa HEXAL 20 000 j.m./0,5 ml do wstrzykiwań

epoetyna alfa
iv./sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Epoetin alfa HEXAL 30 000 j.m./0,75 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
epoetyna alfa

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ/SUBSTANCJI CZYNNYCH

1 ampułko-strzykawka o pojemności 0,75 ml zawiera 30 000 jednostek międzynarodowych (j.m.),
co odpowiada 252,0 mikrogramom epoetyny alfa.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu diwodorofosforan dwuwodny, disodu fosforan dwuwodny, sodu
chlorek, glicyna, polisorbat 80, kwas solny, sodu wodorotlenek i woda do wstrzykiwań.
Inne informacje, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

1 ampułko-strzykawka 0,75 ml

6 ampułko-strzykawk 0,75 ml

1 ampułko-strzykawka 0,75 ml z osłoną zabezpieczającą igłę

4 ampułko-strzykawk 0,75 ml z osłoną zabezpieczającą igłę

6 ampułko-strzykawk 0,75 ml z osłoną zabezpieczającą igłę

5. SPOSÓB I DROGA/DROGI PODANIA

Do podania podskórnego i dożylnego.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Nie wstrząsać.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać i przewozić w stanie schłodzonym.
Nie zamrażać.

Przechowywać ampułko-strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.
Przechowywać ampułko-strzykawki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Hexal AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen, Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA/NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Epoetin alfa HEXAL 30 000 j.m./0,75 ml

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA/STRZYKAWKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA/DROGI PODANIA

Epoetin alfa HEXAL 30 000 j.m./0,75 ml do wstrzykiwań

epoetyna alfa
iv./sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Epoetin alfa HEXAL 40 000 j.m./1 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

epoetyna alfa

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ/SUBSTANCJI CZYNNYCH

1 ampułko-strzykawka o pojemności 1 ml zawiera 40 000 jednostek międzynarodowych (j.m.), co odpowiada 336,0 mikrogramom epoetyny alfa.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu diwodorofosforan dwuwodny, disodu fosforan dwuwodny, sodu chlorek, glicyna, polisorbat 80, kwas solny, sodu wodorotlenek i woda do wstrzykiwań.
Inne informacje, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

1 ampułko-strzykawka 1 ml

6 ampułko-strzykawk 1 ml

1 ampułko-strzykawka 1 ml z osłoną zabezpieczającą igłę

4 ampułko-strzykawk 1 ml z osłoną zabezpieczającą igłę

6 ampułko-strzykawk 1 ml z osłoną zabezpieczającą igłę

5. SPOSÓB I DROGA/DROGI PODANIA

Do podania podskórnego i dożylnego.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Nie wstrząsać.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHEWYWANIA

Przechowywać i przewozić w stanie schłodzonym.
Nie zamrażać.

Przechowywać ampułko-strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.
Przechowywać ampułko-strzykawki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Hexal AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen, Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA/NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Epoetin alfa HEXAL 40 000 j.m./1 ml

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN

NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA/STRZYKAWKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA/DROGI PODANIA

Epoetin alfa HEXAL 40 000 j.m./1 ml do wstrzykiwań

epoetyna alfa
iv./sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Epoetin alfa HEXAL 1 000 j.m./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce

Epoetin alfa HEXAL 2 000 j.m./1 ml roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce

Epoetin alfa HEXAL 3 000 j.m./0,3 ml roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce

Epoetin alfa HEXAL 4 000 j.m./0,4 ml roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce

Epoetin alfa HEXAL 5 000 j.m./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce

Epoetin alfa HEXAL 6 000 j.m./0,6 ml roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce

Epoetin alfa HEXAL 7 000 j.m./0,7 ml roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce

Epoetin alfa HEXAL 8 000 j.m./0,8 ml roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce

Epoetin alfa HEXAL 9 000 j.m./0,9 ml roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce

Epoetin alfa HEXAL 10 000 j.m./1 ml roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce

Epoetin alfa HEXAL 20 000 j.m./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce

Epoetin alfa HEXAL 30 000 j.m./0,75 ml roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce

Epoetin alfa HEXAL 40 000 j.m./1 ml roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce
epoetyna alfa

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Epoetin alfa HEXAL i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Epoetin alfa HEXAL
3. Jak stosować lek Epoetin alfa HEXAL
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Epoetin alfa HEXAL
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Epoetin alfa HEXAL i w jakim celu się go stosuje

Epoetin alfa HEXAL zawiera substancję czynną epoetynę alfa — białko, które pobudza szpik kostny do wytwarzania większej liczby krwinek czerwonych zawierających hemoglobinę (substancję odpowiedzialną za transport tlenu). Epoetyna alfa jest kopią ludzkiego białka — erytropoetyny i działa w taki sam sposób.

Epoetin alfa HEXAL stosuje się w leczeniu objawowej niedokrwistości spowodowanej chorobą nerek:

- u dzieci poddawanych hemodializie;
- u dorosłych poddawanych hemodializie lub dializie otrzewnowej;
- u dorosłych z ciężką niedokrwistością, niepoddawanych jeszcze dializom.

Jeśli pacjent ma chorobę nerek, może u niego występować niedobór krwinek czerwonych na skutek braku wytwarzania przez nerki wystarczającej ilości erytropoetyny (koniecznej do tworzenia krwinek czerwonych). Epoetin alfa HEXAL stosuje się w celu pobudzenia szpiku kostnego do wytwarzania większej liczby krwinek czerwonych.

Epoetin alfa HEXAL stosuje się w leczeniu niedokrwistości u dorosłych poddawanych chemioterapii z powodu guzów litych, chłoniaka złośliwego lub szpiczaka mnogiego (raka szpiku kostnego), którzy potrzebują transfuzji krwi. Epoetin alfa HEXAL może zmniejszyć zapotrzebowanie na przetaczanie krwi u tych pacjentów.

Epoetin alfa HEXAL stosuje się u dorosłych z umiarkowaną niedokrwistością, którzy oddają pewną ilość krwi przed zabiegiem chirurgicznym tak, aby można było im ją podać podczas lub po operacji. Ponieważ Epoetin alfa HEXAL pobudza wytwarzanie krwinek czerwonych, lekarz może pobrać od tych osób więcej krwi.

Epoetin alfa HEXAL stosuje się u dorosłych z umiarkowaną niedokrwistością, poddawanych dużej operacji ortopedycznej (na przykład operacji rekonstrukcji biodra lub kolana), aby zmniejszyć możliwe zapotrzebowanie na transfuzję krwi.

Epoetin alfa HEXAL stosuje się w leczeniu niedokrwistości u dorosłych z chorobami szpiku kostnego powodującymi poważne zaburzenia wytwarzania krwinek (zespoły mielodysplastyczne). Epoetin alfa HEXAL może zmniejszyć potrzebę transfuzji krwi.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Epoetin alfa HEXAL

Kiedy nie stosować leku Epoetin alfa HEXAL

- **jeśli pacjent ma uczulenie** na epoetynę alfa lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- **jeśli u pacjenta zdiagnozowano wybiórczą aplazję czerwonych krwinek** (szpik kostny nie jest w stanie wytwarzać wystarczającej liczby krwinek czerwonych) po uprzednim leczeniu jakimkolwiek lekiem pobudzającym wytwarzanie krwinek czerwonych (w tym lekiem Epoetin alfa HEXAL) — patrz punkt 4;
- **jeśli pacjent ma wysokie ciśnienie tętnicze krwi**, które nie jest właściwie kontrolowane lekami;
- w celu pobudzenia wytwarzania krwinek czerwonych (po to, by lekarze mogli pobrać więcej krwi od pacjenta), **jeśli pacjentowi nie można przetoczyć jego własnej krwi** podczas zabiegu chirurgicznego lub po nim;
- **jeśli pacjenta zakwalifikowano do dużej operacji ortopedycznej elektywnej** (takiej jak operacja kolana lub biodra) i pacjent:
 - ma ciężką chorobę serca;
 - ma ciężkie zaburzenia żył i tętnic;
 - niedawno przeżył zawał serca lub udar mózgu;
 - nie może przyjmować leków rozrzedzających krew.

Epoetin alfa HEXAL może nie być odpowiedni dla pacjenta. Należy przedyskutować tę sprawę z lekarzem prowadzącym. Podczas stosowania leku Epoetin alfa HEXAL niektóre osoby muszą stosować leki zmniejszające ryzyko powstawania zakrzepów krwi. **Jeśli pacjent nie może przyjmować leków zapobiegających tworzeniu się zakrzepów, nie wolno u niego stosować leku Epoetin alfa HEXAL.**

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Epoetin alfa HEXAL należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Epoetin alfa HEXAL i inne produkty, które stymulują wytwarzanie czerwonych krwinek, mogą u wszystkich pacjentów zwiększyć ryzyko powstawania zakrzepów krwi. Ryzyko to może być większe, jeśli u pacjenta występują inne czynniki ryzyka powstawania zakrzepów krwi (na przykład, jeśli u pacjenta stwierdzono w przeszłości zakrzep krwi, u pacjentów z nadwagą, cukrzycą, chorobą serca lub u pacjentów unieruchomionych przez dłuższy czas z powodu przebytej operacji albo choroby). Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich tych sprawach. Lekarz pomoże pacjentowi podjąć decyzję, czy Epoetin alfa HEXAL jest odpowiednim lekiem dla pacjenta.

Ważne, aby powiedzieć lekarzowi, jeśli którakolwiek z poniższych sytuacji dotyczy pacjenta. Wówczas pacjent nadal może kwalifikować się do przyjmowania leku Epoetin alfa HEXAL, lecz najpierw należy przedyskutować to z lekarzem prowadzącym.

Jeśli pacjent ma lub miał którekolwiek z poniższych schorzeń:

- **wysokie ciśnienie tętnicze krwi;**
- **napady padaczkowe lub drgawki;**
- **choroba wątroby;**
- **niedokrwistość z innych przyczyn;**
- **porfiria (rzadka choroba krwi).**

Jeśli pacjent ma przewlekłą niewydolność nerek, a szczególnie jeśli pacjent nie wykazuje prawidłowej reakcji na Epoetin alfa HEXAL, lekarz sprawdzi dawkę leku Epoetin alfa HEXAL, ponieważ jeśli pacjent nie wykazuje prawidłowej reakcji na leczenie, wówczas przez wielokrotne zwiększanie dawki leku Epoetin alfa HEXAL może wzrosnąć ryzyko wystąpienia chorób serca lub naczyń krwionośnych oraz ryzyko zawału serca, udaru mózgu i zgonu.

Jeśli pacjent choruje na raka, powinien mieć świadomość, że produkty pobudzające wytwarzanie krwinek czerwonych (takie jak Epoetin alfa HEXAL) mogą działać jako czynnik wzrostu i dlatego teoretycznie mogą u niego nasilać postęp choroby nowotworowej.

W zależności od indywidualnej sytuacji pacjenta, potrzebna może być transfuzja krwi. Należy omówić to z lekarzem prowadzącym.

Jeśli pacjent choruje na raka, powinien mieć świadomość, że stosowanie leku Epoetin alfa HEXAL może wiązać się z krótszym czasem przeżycia i większym odsetkiem zgonów u pacjentów z rakiem głowy i szyi oraz przerzutowym nowotworem piersi, poddawanych chemioterapii.

W związku z leczeniem epoetyną zgłaszano **ciężkie reakcje skórne**, w tym zespół Stevensa-Johnsona (ang. *Stevens-Johnson syndrome*, SJS) i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (ang. *toxic epidermal necrolysis*, TEN).

Zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka mogą początkowo występować jako czerwone zmiany plamkowe przypominające tarczę strzelniczą lub okrągłe wykwity na tułowi, często z pęcherzami pośrodku. Może także wystąpić owrzodzenie jamy ustnej, gardła, nosa, narządów płciowych i oczu (zaczerwienienie i obrzęk oczu). Tę ciężką postać wysypki skórnej często poprzedzają objawy grypopodobne i (lub) gorączka. W bardziej zaawansowanych stadiach wysypka może przekształcić się w rozległe złuszczenie skóry i zagrażające życiu powikłania.

Jeśli u pacjenta wystąpi ciężka wysypka lub inne spośród tych objawów skórnych, należy przerwać przyjmowanie leku Epoetin alfa HEXAL i zgłosić się do lekarza prowadzącego lub niezwłocznie poszukać pomocy medycznej.

Należy zachować szczególną ostrożność, stosując inne leki pobudzające wytwarzanie krwinek czerwonych:

Epoetin alfa HEXAL jest jednym z grupy produktów pobudzających wytwarzanie krwinek czerwonych w sposób podobny do ludzkiego białka — erytropoetyny. Pracownik służby zdrowia zanotuje zawsze dokładną nazwę produktu stosowanego przez pacjenta. Jeśli podczas leczenia pacjent otrzyma lek z tej grupy, lecz inny niż Epoetin alfa HEXAL, należy porozmawiać z lekarzem lub farmaceutą przed jego zastosowaniem.

Lek Epoetin alfa HEXAL a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Jeśli pacjent choruje na wirusowe zapalenie wątroby typu C, otrzymuje interferon i rybawirynę

Należy to omówić z lekarzem, ponieważ skojarzenie epoetyny alfa z interferonem i rybawiryną prowadziło w rzadkich przypadkach do utraty działania i rozwoju choroby zwanej aplazją czystoczerwonokrwinkową (PRCA), ciężkiej postaci niedokrwistości. Epoetin alfa HEXAL nie jest dopuszczony do leczenia niedokrwistości związanej z wirusowym zapaleniem wątroby typu C.

Jeśli pacjent przyjmuje lek zwany cyklosporyną (stosowany np. po przeszczepieniu nerki), lekarz może zlecić podczas stosowania leku Epoetin alfa HEXAL badania krwi w celu sprawdzenia stężenia cyklosporyny.

Preparaty żelaza i inne leki krwiotwórcze mogą zwiększyć skuteczność leku Epoetin alfa HEXAL. Lekarz prowadzący zdecyduje, czy pacjent powinien je przyjmować.

Jeśli pacjent trafi do szpitala, kliniki lub uda się do lekarza rodzinnego, powinien poinformować o otrzymywaniu leku Epoetin alfa HEXAL. Może mieć to wpływ na inne rodzaje leczenia lub wyniki badań.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Ważne jest, aby powiedzieć lekarzowi, jeśli którakolwiek z poniższych sytuacji dotyczy pacjentki. Pacjentka może nadal kwalifikować się do stosowania leku Epoetin alfa HEXAL, ale należy omówić to najpierw z lekarzem:

- **Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią**, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Brak danych dotyczących wpływu leku Epoetin alfa HEXAL na płodność.

Epoetin alfa HEXAL zawiera sód

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Epoetin alfa HEXAL

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

Lekarz prowadzący wykonał badania krwi i zdecydował, że pacjent potrzebuje leku Epoetin alfa HEXAL.

Epoetin alfa HEXAL może być podawany we wstrzyknięciu:

- **albo** do żyły lub rurki prowadzącej do żyły (dożylnie);
- **albo** pod skórę (podskórnie).

Lekarz zdecyduje o sposobie wstrzykiwania leku Epoetin alfa HEXAL. Zazwyczaj wstrzyknięcia wykonuje lekarz, pielęgniarka lub inny pracownik służby zdrowia. Niektóre osoby — w zależności od tego, z jakiego powodu wymagają podawania leku Epoetin alfa HEXAL — mogą później nauczyć się wstrzykiwać sobie lek podskórnie; patrz *Instrukcje samodzielnego wstrzykiwania leku Epoetin alfa HEXAL* na końcu ulotki.

Nie należy stosować leku Epoetin alfa HEXAL:

- po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i opakowaniu zewnętrznym;
- jeśli wiadomo lub istnieje przypuszczenie, że produkt został przypadkowo zamrożony lub
- jeśli wystąpiła awaria lodówki.

Podawana dawka leku Epoetin alfa HEXAL zależy od masy ciała pacjenta wyrażonej w kilogramach. Na wybór przez lekarza właściwej dawki leku wpływa także przyczyna niedokrwistości.

Lekarz będzie systematycznie sprawdzał ciśnienie tętnicze krwi pacjenta w trakcie stosowania leku Epoetin alfa HEXAL.

Osoby z chorobą nerek

- Lekarz prowadzący będzie utrzymywał u pacjenta stężenie hemoglobiny między 10 a 12 g/dl, ponieważ duże stężenie hemoglobiny może zwiększać ryzyko powstawania zakrzepów krwi i zgonu. U dzieci należy utrzymywać stężenie hemoglobiny między 9,5 a 11 g/dl.
- **Zazwyczaj stosowana dawka początkowa** leku Epoetin alfa HEXAL dla dorosłych i dzieci wynosi 50 j.m. na kilogram (/kg) masy ciała, podawanych trzy razy w tygodniu. Pacjentom poddanym dializie otrzewnowej Epoetin alfa HEXAL można podawać dwa razy w tygodniu.
- Dorosłym i dzieciom Epoetin alfa HEXAL podaje się albo we wstrzyknięciu do żyły (dożylnie) albo przez rurkę wprowadzoną do żyły. Gdy taka droga (poprzez żyłę lub rurkę) nie jest łatwo dostępna, lekarz może zdecydować, że Epoetin alfa HEXAL należy podać pod skórę (podskórnie). Dotyczy to pacjentów poddawanych dializie oraz pacjentów, którzy jeszcze nie są poddawani dializie.
- Lekarz prowadzący będzie zlecał systematyczne badania krwi, aby przekonać się, w jakim stopniu niedokrwistość reaguje na lek u danego pacjenta, i może modyfikować dawkę, zazwyczaj nie częściej niż co cztery tygodnie. Należy unikać wzrostu stężenia hemoglobiny o więcej niż 2 g/dl na cztery tygodnie.
- Po wyleczeniu niedokrwistości lekarz prowadzący będzie w dalszym ciągu systematycznie kontrolował krew pacjenta. Może dalej dostosowywać dawkę leku Epoetin alfa HEXAL i częstość podawania, aby utrzymać odpowiedź organizmu na leczenie. Lekarz będzie stosować najmniejszą skuteczną dawkę w celu opanowania objawów niedokrwistości.
- Jeśli pacjent nie wykazuje prawidłowej reakcji na Epoetin alfa HEXAL, lekarz sprawdzi dawkę i poinformuje pacjenta, czy musi zmienić dawki leku Epoetin alfa HEXAL.
- Jeśli pacjent stosuje bardziej przedłużone odstępy w dawkowaniu leku Epoetin alfa HEXAL (powyżej jednego tygodnia), właściwe stężenia hemoglobiny mogą nie być podtrzymane i pacjent może wymagać zwiększenia dawki leku Epoetin alfa HEXAL lub częstości podawania.
- W celu poprawy skuteczności leczenia pacjent może otrzymywać leki uzupełniające żelazo przed rozpoczęciem terapii lekiem Epoetin alfa HEXAL oraz w trakcie jej trwania.
- Jeśli pacjent jest leczony dializami przed rozpoczęciem stosowania leku Epoetin alfa HEXAL, schemat dializ może wymagać modyfikacji. Lekarz prowadzący podejmie decyzję w tej sprawie.

Dorośli poddawani chemioterapii

- Lekarz może rozpocząć stosowanie leku Epoetin alfa HEXAL, jeśli stężenie hemoglobiny u pacjenta wynosi 10 g/dl lub mniej.
- Lekarz prowadzący będzie utrzymywał u pacjenta stężenie hemoglobiny między 10 a 12 g/dl, ponieważ duże stężenie hemoglobiny może zwiększać ryzyko powstawania zakrzepów krwi i zgonu.
- Dawka początkowa wynosi **albo** 150 j.m. na kg masy ciała trzy razy w tygodniu **albo** 450 j.m. na kilogram masy ciała raz w tygodniu.
- Epoetin alfa HEXAL podaje się we wstrzyknięciu podskórnym.
- Lekarz zleci badania krwi i może dostosować dawkę w zależności od tego, jak pacjent reaguje na leczenie niedokrwistości lekiem Epoetin alfa HEXAL.
- W celu poprawy skuteczności leczenia pacjent może otrzymać leki uzupełniające żelazo przed rozpoczęciem terapii lekiem Epoetin alfa HEXAL oraz w jej trakcie.
- Podawanie leku Epoetin alfa HEXAL będzie zazwyczaj kontynuowane przez miesiąc po zakończeniu chemioterapii.

Dorośli oddający krew dla siebie

- **Zazwyczaj stosowana dawka** wynosi 600 j.m. na kilogram masy ciała dwa razy w tygodniu.
- Epoetin alfa HEXAL podaje się we wstrzyknięciu do żyły, bezpośrednio po oddaniu krwi przez pacjenta, w ciągu 3 tygodni przed zabiegiem chirurgicznym.
- W celu poprawy skuteczności leczenia pacjent może otrzymywać leki uzupełniające żelazo przed rozpoczęciem terapii lekiem Epoetin alfa HEXAL oraz w trakcie jej trwania.

Dorośli zakwalifikowani do dużej operacji ortopedycznej

- **Zalecana dawka** to 600 j.m. na kilogram masy ciała, podawanych raz w tygodniu.
- Epoetin alfa HEXAL podaje się we wstrzyknięciu pod skórę co tydzień przez trzy tygodnie przed zabiegiem i w dniu zabiegu.
- Jeśli ze względów medycznych konieczne jest skrócenie okresu przed zabiegiem, podaje się dawkę dobową 300 j.m./kg mc. przez 10 kolejnych dni przed zabiegiem, w dniu zabiegu, a następnie przez cztery kolejne dni zaraz po operacji.
- Jeśli badania krwi przed zabiegiem wykażą za duże stężenie hemoglobiny, leczenie zostanie przerwane.
- W celu poprawy skuteczności leczenia pacjent może otrzymywać leki uzupełniające żelazo przed rozpoczęciem terapii lekiem Epoetin alfa HEXAL oraz w trakcie jej trwania.

Dorośli z zespołem mielodysplastycznym

- Lekarz może rozpocząć stosowanie leku Epoetin alfa HEXAL, jeśli stężenie hemoglobiny u pacjenta wynosi 10 g/dl lub mniej. Celem leczenia jest utrzymanie zawartości hemoglobiny u pacjenta między 10 a 12 g/dl, ponieważ wyższa zawartość hemoglobiny może zwiększyć ryzyko powstawania zakrzepów krwi i zgonu.
- Epoetin alfa HEXAL podaje się we wstrzyknięciu podskórnym.
- Dawka początkowa wynosi 450 j.m. na kg masy ciała raz w tygodniu.
- Lekarz zleci badania krwi i może dostosować dawkę w zależności od tego, jak pacjent reaguje na leczenie niedokrwistości lekiem Epoetin alfa HEXAL.

Instrukcja samodzielnego wstrzykiwania leku Epoetin alfa HEXAL

Na początku leczenia Epoetin alfa HEXAL zazwyczaj wstrzykuje personel medyczny lub pielęgniarski. Następnie lekarz może zaproponować, aby pacjent lub jego opiekun nauczył się samodzielnie wstrzykiwać podskórnym lekiem Epoetin alfa HEXAL.

- Nie należy podejmować prób samodzielnego wstrzykiwania leku bez wcześniejszego przeszkolenia przez lekarza lub pielęgniarkę.
- Epoetin alfa HEXAL należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub pielęgniarki.
- Należy upewnić się, że we wstrzyknięciu podawana jest ilość płynu zgodna z zaleceniami lekarza lub pielęgniarki.
- Epoetin alfa HEXAL należy stosować tylko wtedy, gdy był właściwie przechowywany — patrz punkt 5, *Jak przechowywać lek Epoetin alfa HEXAL*.
- Przed zastosowaniem należy pozostawić strzykawkę z lekiem Epoetin alfa HEXAL aż do osiągnięcia temperatury pokojowej. Zajmuje to zazwyczaj od 15 do 30 minut. Zawartość strzykawki należy wykorzystać w ciągu 3 dni od momentu wyjęcia z lodówki.

Z jednej strzykawki podawać wyłącznie jedną dawkę leku Epoetin alfa HEXAL.

Jeśli Epoetin alfa HEXAL wstrzykiwany jest pod skórę (podskórnie), ilość leku podawana w jednym wstrzyknięciu wynosi zwykle nie więcej niż jeden mililitr (1 ml).

Epoetin alfa HEXAL podaje się sam i nie miesza się go z innymi płynami do wstrzykiwań.

Nie wstrząsać strzykawek z lekiem Epoetin alfa HEXAL. Długie, intensywne wstrząsanie może zaszkodzić produktowi. Jeśli produkt był mocno wstrząsany, nie wolno go stosować.

Instrukcje dotyczące samodzielnego wstrzykiwania leku Epoetin alfa HEXAL znajdują się na końcu ulotki.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Epoetin alfa HEXAL

Jeśli pacjent uważa, że wstrzyknięta dawka leku Epoetin alfa HEXAL była zbyt duża, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Wystąpienie działań niepożądanych z przedawkowania leku Epoetin alfa HEXAL jest mało prawdopodobne.

Pominięcie zastosowania leku Epoetin alfa HEXAL

Następne wstrzyknięcie należy wykonać jak najszybciej po przypomnieniu sobie o tym. Jeśli następne wstrzyknięcie jest zaplanowane w ciągu jednego dnia, należy pominąć zapomniane wstrzyknięcie i postępować według normalnego schematu dawkowania. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

W przypadku zauważenia jakiegokolwiek z działań wymienionych na tej liście należy **niezwłocznie poinformować lekarza lub pielęgniarkę**.

W związku z leczeniem epoetyną zgłaszano występowanie ciężkiej postaci wysypki skórnej, w tym zespołu Stevensa-Johnsona i toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka. Początkowo mogą występować czerwone zmiany plamkowe przypominające tarczę strzelniczą lub okrągłe wykwity na tułowiu, często z pęcherzami pośrodku, łuszczenie skóry, owrzodzenie jamy ustnej, gardła, nosa, narządów płciowych i oczu. Wysypkę mogą poprzedzać objawy grypopodobne i gorączka. Jeśli wystąpią takie objawy, należy przerwać przyjmowanie leku Epoetin alfa HEXAL i zgłosić się do lekarza prowadzącego lub niezwłocznie poszukać pomocy medycznej. Patrz także punkt 2.

Bardzo częste działania niepożądane

Mogą występować częściej niż u 1 na 10 osób.

- **Biegunka**
- **Nudności**
- **Wymioty**
- **Gorączka**
- **Niedrożność dróg oddechowych**, taka jak zapchany nos i ból gardła, była zgłaszana u pacjentów z chorobą nerek uprzednio niepoddawanych dializie.

Częste działania niepożądane

Mogą występować u maksymalnie 1 na 10 osób.

- **Podwyższone ciśnienie tętnicze krwi. Bóle głowy**, zwłaszcza nagłe, kłujące bóle głowy o typie migreny, **uczucie splątania lub drgawki** mogą być objawami nagłego zwiększenia ciśnienia tętniczego krwi. Wymaga to pilnego leczenia. Podwyższone ciśnienie tętnicze krwi może wymagać leczenia lekami (lub dostosowania leków już zażywanych na wysokie ciśnienie tętnicze krwi).
- **Zakrzepy krwi** (w tym zakrzepica żył głębokich i zatorowość), które mogą wymagać natychmiastowego leczenia. U pacjenta mogą wystąpić takie objawy, jak **ból w klatce piersiowej, duszność oraz bolesny obrzęk i zaczerwienienie, zazwyczaj nogi**.
- **Kaszel.**
- **Wysypka skórna, która może wynikać z reakcji alergicznej.**
- **Ból kości lub mięśni.**
- **Objawy grypopodobne**, takie jak ból głowy, bóle (również długotrwałe) stawów, uczucie osłabienia, dreszcze, zmęczenie i zawroty głowy. Mogą być one częstsze na początku leczenia. Jeśli objawy takie występują podczas wstrzyknięcia dożylnego, wolniejsze wstrzyknięcie może pomóc w ich uniknięciu w przyszłości.
- **Zaczerwienienie, pieczenie i ból w miejscu wstrzyknięcia.**
- **Obrzęk kostek, stóp i palców.**
- **Ból ręki lub nogi.**

Niezbyt częste działania niepożądane

Mogą występować u maksymalnie 1 na 100 osób.

- **Wysoki poziom potasu we krwi**, który może spowodować zaburzenia rytmu serca (jest to bardzo częste działanie niepożądane u pacjentów poddawanych dializie).
- **Drgawki.**
- **Niedrożność nosa lub dróg oddechowych.**
- **Reakcja alergiczna.**
- **Pokrzywka.**

Rzadkie działania niepożądane

Mogą występować u maksymalnie 1 na 1 000 osób.

- **Objawy aplazji czystoczerwonokrwinkowej (PRCA)**

PRCA oznacza, że szpik kostny nie wytwarza wystarczającej ilości czerwonych krwinek. PRCA powoduje **nagłą i ciężką niedokrwistość. Objawy to:**

- **niezwykle zmęczenie;**
- **zawroty głowy;**
- **duszność.**

PRCA była bardzo rzadko opisywana głównie u pacjentów z chorobą nerek po miesiącach lub latach leczenia epoetyną alfa i innymi lekami pobudzającymi wytwarzanie czerwonych krwinek.

- Może zwiększyć się, zwłaszcza na początku leczenia, liczba małych krwinek (zwanymi płytkami krwi), które prawidłowo biorą udział w tworzeniu zakrzepu. Lekarz przeprowadzi odpowiednie badanie.
- Ciężka reakcja alergiczna, która może obejmować:
 - obrzęk twarzy, warg, jamy ustnej, języka lub gardła;
 - trudności w połykaniu lub oddychaniu;
 - swędzącą wysypkę (pokrzywkę).
- Zaburzenie krwi, które może powodować ból, ciemne zabarwienie moczu lub zwiększenie wrażliwości skóry na światło słoneczne (porfiria).

U pacjentów poddawanych hemodializie:

- **Zakrzepy** (zakrzepica) mogą wytworzyć się w przetoce do dializy. Jest to bardziej prawdopodobne, jeśli pacjent ma niskie ciśnienie tętnicze krwi lub jeśli w obrębie przetoki występują powikłania.
- **Zakrzepy** mogą powstawać również w systemie do hemodializy. Lekarz może podjąć decyzję o zwiększeniu dawki heparyny podczas dializy.

Należy natychmiast poinformować lekarza lub pielęgniarkę, jeśli zauważy się którykolwiek z tych objawów lub jeśli wystąpią jakiegokolwiek inne objawy podczas przyjmowania leczenia lekiem Epoetin alfa HEXAL.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, pielęgniarce lub farmaceutce.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceutce lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Epoetin alfa HEXAL

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i pudełku po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Przechowywać i przewozić w stanie schłodzonym (od 2 °C do 8 °C).
- Epoetin alfa HEXAL można wyjąć z lodówki i przechowywać w temperaturze pokojowej (do 25 °C) nie dłużej niż przez 3 dni. Jeśli strzykawka została wyjęta z lodówki i osiągnęła temperaturę pokojową (do 25 °C), jej zawartość musi być zużyta w ciągu 3 dni lub należy ją wyrzucić.
- Nie zamrażać ani nie wstrząsać.
- Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się, że:

- lek został przypadkowo zamrożony;
- wystąpiła awaria lodówki;
- płyn jest zabarwiony lub widoczne są pływające w nim cząstki;
- opakowanie utraciło szczelność.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Epoetin alfa HEXAL

- **Substancją czynną leku jest:** epoetyna alfa (odnośnie do ilości, patrz tabela niżej).
- **Pozostałe składniki to:** sodu diwodorofosforan dwuwodny, disodu fosforan dwuwodny, sodu chlorek, glicyna, polisorbat 80, kwas solny (do ustalenia pH), sodu wodorotlenek (do ustalenia pH) i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Epoetin alfa HEXAL i co zawiera opakowanie

Epoetin alfa HEXAL jest przejrzystym, bezbarwnym roztworem do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce. Ampułko-strzykawki są zamknięte w szczelnym blisterze.

Postać	Postaci z podaniem ilości na objętość odpowiednio do mocy leku	Ilość epoetyny alfa
Ampułko-strzykawki*	<u>2 000 j.m./ml:</u> 1 000 j.m./0,5 ml 2 000 j.m./1 ml	8,4 mikrograma 16,8 mikrograma
	<u>10 000 j.m./ml:</u> 3 000 j.m./0,3 ml 4 000 j.m./0,4 ml 5 000 j.m./0,5 ml 6 000 j.m./0,6 ml 7 000 j.m./0,7 ml 8 000 j.m./0,8 ml 9 000 j.m./0,9 ml 10 000 j.m./1 ml	25,2 mikrograma 33,6 mikrograma 42,0 mikrogramy 50,4 mikrograma 58,8 mikrograma 67,2 mikrograma 75,6 mikrograma 84,0 mikrogramy
	<u>40 000 j.m./ml:</u> 20 000 j.m./0,5 ml 30 000 j.m./0,75 ml 40 000 j.m./1 ml	168,0 mikrogramy 252,0 mikrogramy 336,0 mikrogramy

*Opakowanie po 1, 4 lub 6 ampułko-strzykawek z osłoną zabezpieczającą igłę lub bez osłony. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Hexal AG
Industriestr. 25
83607 Holzkirchen
Niemcy

Wytwórca

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Austria

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

Hexal AG
Tél/Tel: +49 8024 908 0

Lietuva

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

България

Hexal AG
Тел.: +49 8024 908 0

Luxembourg/Luxemburg

Hexal AG
Tél/Tel: +49 8024 908 0

Česká republika

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Magyarország

Hexal AG
Tel.: +49 8024 908 0

Danmark/Norge/Ísland/Sverige

Hexal AG
Tlf/Sími/Tel: +49 8024 908 0

Malta

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Deutschland

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Nederland

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Eesti

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Österreich

Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Ελλάδα

SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

Polska

Hexal AG
Tel.: +49 8024 908 0

España

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Portugal

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

France

Hexal AG
Tél: +49 8024 908 0

România

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Hrvatska

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Slovenija

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Ireland

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Slovenská republika

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Italia

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Suomi/Finland

Hexal AG
Puh/Tel: +49 8024 908 0

Κύπρος

Hexal AG
Τηλ: +49 8024 908 0

United Kingdom (Northern Ireland)

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Latvija

Sandoz d.d. Latvia filiāle

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}.

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

Instrukcje samodzielnego wykonywania wstrzyknięcia (tylko dla pacjentów z objawową niedokrwistością spowodowaną chorobą nerek, dla dorosłych pacjentów poddawanych chemioterapii, dorosłych pacjentów z wyznaczoną operacją ortopedyczną lub dorosłych pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi)

Ta część ulotki zawiera informacje dotyczące samodzielnego wykonania wstrzyknięcia leku Epoetin alfa HEXAL. **Ważne, aby pacjent nie wykonywał wstrzyknięcia samodzielnie, jeśli nie został odpowiednio przeszkolony przez lekarza prowadzącego lub pielęgniarkę.** Epoetin alfa HEXAL jest dostępny z osłoną zabezpieczającą igłę lub bez osłony — lekarz lub pielęgniarka pokaże pacjentowi, jak ją stosować. W razie wątpliwości dotyczących samodzielnego wykonania wstrzyknięcia lub jakichkolwiek pytań należy zwrócić się o pomoc do lekarza lub pielęgniarki.

OSTRZEŻENIE: Nie używać, jeśli doszło do upuszczenia strzykawki na twardą powierzchnię lub po zdjęciu nasadki z igły. Nie używać ampułko-strzykawki leku Epoetin alfa HEXAL, jeżeli jest pęknięta. Zwrócić ampułko-strzykawkę i jej opakowanie do apteki.

1. Umyć ręce.
2. Wyjąć jedną strzykawkę z opakowania i zdjąć wieczko ochronne z igły. Strzykawki mają wytłoczone pierścienie skalujące, umożliwiające częściowe użycie w razie potrzeby. Każdy pierścień skalujący odpowiada objętości 0,1 ml. Jeśli wymagane jest wykorzystanie części zawartości strzykawki, należy usunąć niepotrzebny roztwór przed wstrzyknięciem.
3. Oczyszczyć skórę w miejscu wstrzyknięcia gazikiem nasączonym alkoholem.
4. Utworzyć fałd skórny, ściskając skórę między kciukiem a palcem wskazującym.
5. Wprowadzić igłę w fałd skórny szybkim, pewnym ruchem. Wstrzyknąć roztwór leku Epoetin alfa HEXAL w sposób pokazany przez lekarza. W razie wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Ampułko-strzykawka bez osłony zabezpieczającej igłę

6. Cały czas trzymając skórę między palcami, powoli i równomiernie naciskać tłok.
7. Po wstrzyknięciu płynu wyjąć igłę i zwolnić ucisk skóry. Ucisnąć miejsce wstrzyknięcia suchym, jałowym gazikiem.
8. Usunąć wszelkie niewykorzystane resztki leku lub jego odpady. Każdej strzykawki używać tylko do jednego wstrzyknięcia.



Ampułko-strzykawka z osłoną zabezpieczającą igłę

6. Cały czas trzymając skórę między palcami, powoli i równomiernie naciskać tłok, aż do podania całej dawki i braku możliwości dalszego wciśnięcia tłoka. Nie zwalniać nacisku na tłok!
7. Po wstrzyknięciu płynu wyjąć igłę, nadal naciskając tłok, a następnie zwolnić ucisk skóry. Ucisnąć miejsce wstrzyknięcia suchym, jałowym gazikiem.
8. Zwolnić ucisk tłoka. Osłona zabezpieczająca igłę szybko zakryje igłę.
9. Usunąć wszelkie niewykorzystane resztki leku lub jego odpady. Każdej strzykawki używać tylko do jednego wstrzyknięcia.

