

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Epoetin alfa HEXAL 1 000 IE/0,5 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte.  
Epoetin alfa HEXAL 2 000 IE/1 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte.  
Epoetin alfa HEXAL 3 000 IE/0,3 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte.  
Epoetin alfa HEXAL 4 000 IE/0,4 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte.  
Epoetin alfa HEXAL 5 000 IE/0,5 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte.  
Epoetin alfa HEXAL 6 000 IE/0,6 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte.  
Epoetin alfa HEXAL 7 000 IE/0,7 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte.  
Epoetin alfa HEXAL 8 000 IE/0,8 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte.  
Epoetin alfa HEXAL 9 000 IE/0,9 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte.  
Epoetin alfa HEXAL 10 000 IE/1 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte.  
Epoetin alfa HEXAL 20 000 IE/0,5 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte.  
Epoetin alfa HEXAL 30 000 IE/0,75 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte.  
Epoetin alfa HEXAL 40 000 IE/1 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte.

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

### Epoetin alfa HEXAL 1 000 IE/0,5 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte

Hver ml opløsning indeholder 2 000 IE epoetin alfa\*, svarende til 16,8 mikrogram per ml.

En fyldt sprøjte med 0,5 ml indeholder 1 000 internationale enheder (IE), svarende til 8,4 mikrogram epoetin alfa.\*

### Epoetin alfa HEXAL 2 000 IE/1 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte

Hver ml opløsning indeholder 2 000 IE epoetin alfa\*, svarende til 16,8 mikrogram per ml.

En fyldt sprøjte med 1 ml indeholder 2 000 internationale enheder (IE), svarende til 16,8 mikrogram epoetin alfa.\*

### Epoetin alfa HEXAL 3 000 IE/0,3 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte

Hver ml opløsning indeholder 10 000 IE epoetin alfa\*, svarende til 84,0 mikrogram per ml.

En fyldt sprøjte med 0,3 ml indeholder 3 000 internationale enheder (IE), svarende til 25,2 mikrogram epoetin alfa.\*

### Epoetin alfa HEXAL 4 000 IE/0,4 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte

Hver ml opløsning indeholder 10 000 IE epoetin alfa\*, svarende til 84,0 mikrogram per ml.

En fyldt sprøjte med 0,4 ml indeholder 4 000 internationale enheder (IE), svarende til 33,6 mikrogram epoetin alfa.\*

### Epoetin alfa HEXAL 5 000 IE/0,5 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte

Hver ml opløsning indeholder 10 000 IE epoetin alfa\*, svarende til 84,0 mikrogram per ml.

En fyldt sprøjte med 0,5 ml indeholder 5 000 internationale enheder (IE), svarende til 42,0 mikrogram epoetin alfa.\*

### Epoetin alfa HEXAL 6 000 IE/0,6 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte

Hver ml opløsning indeholder 10 000 IE epoetin alfa\*, svarende til 84,0 mikrogram per ml.

En fyldt sprøjte med 0,6 ml indeholder 6 000 internationale enheder (IE), svarende til 50,4 mikrogram epoetin alfa.\*

### Epoetin alfa HEXAL 7 000 IE/0,7 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte

Hver ml opløsning indeholder 10 000 IE epoetin alfa\*, svarende til 84,0 mikrogram per ml.

En fyldt sprøjte med 0,7 ml indeholder 7 000 internationale enheder (IE), svarende til 58,8 mikrogram epoetin alfa.\*

Epoetin alfa HEXAL 8 000 IE/0,8 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte

Hver ml opløsning indeholder 10 000 IE epoetin alfa\*, svarende til 84,0 mikrogram per ml.

En fyldt sprøjte med 0,8 ml indeholder 8 000 internationale enheder (IE), svarende til 67,2 mikrogram epoetin alfa.\*

Epoetin alfa HEXAL 9 000 IE/0,9 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte

Hver ml opløsning indeholder 10 000 IE epoetin alfa\*, svarende til 84,0 mikrogram per ml.

En fyldt sprøjte med 0,9 ml indeholder 9 000 internationale enheder (IE), svarende til 75,6 mikrogram epoetin alfa.\*

Epoetin alfa HEXAL 10 000 IE/1 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte

Hver ml opløsning indeholder 10 000 IE epoetin alfa\*, svarende til 84,0 mikrogram per ml.

En fyldt sprøjte med 1 ml indeholder 10 000 internationale enheder (IE), svarende til 84,0 mikrogram epoetin alfa.\*

Epoetin alfa HEXAL 20 000 IE/0,5 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte

Hver ml opløsning indeholder 40 000 IE epoetin alfa\*, svarende til 336,0 mikrogram per ml.

En fyldt sprøjte med 0,5 ml indeholder 20 000 internationale enheder (IE), svarende til 168,0 mikrogram epoetin alfa.\*

Epoetin alfa HEXAL 30 000 IE/0,75 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte

Hver ml opløsning indeholder 40 000 IE epoetin alfa\*, svarende til 336,0 mikrogram per ml.

En fyldt sprøjte med 0,75 ml indeholder 30 000 internationale enheder (IE), svarende til 252,0 mikrogram epoetin alfa.\*

Epoetin alfa HEXAL 40 000 IE/1 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte

Hver ml opløsning indeholder 40 000 IE epoetin alfa\*, svarende til 336,0 mikrogram per ml.

En fyldt sprøjte med 1 ml indeholder 40 000 internationale enheder (IE), svarende til 336,0 mikrogram epoetin alfa.\*

\* Fremstillet ved rekombinant DNA-teknologi i celler fra kinesiske hamstres ovarier (CHO).  
Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

### **3. LÆGEMIDDELFORM**

Injektionsvæske, opløsning i en fyldt sprøjte (injektionsvæske)

Klar, farveløs opløsning

### **4. KLINISKE OPLYSNINGER**

#### **4.1 Terapeutiske indikationer**

Epoetin alfa HEXAL er indiceret til behandling af symptomatisk anæmi i forbindelse med kronisk nyreinsufficiens (CRF)

- til voksne og børn i alderen 1 til 18 år i hæmodialyse og voksne patienter i peritonealdialyse (se pkt. 4.4).
- til voksne med nyreinsufficiens, der endnu ikke er i dialyse, til behandling af svær anæmi, der er nyrerelateret og forbundet med kliniske symptomer hos patienten (se pkt. 4.4).

Epoetin alfa HEXAL er indiceret til voksne, der er i behandling med kemoterapi for alvorlige tumorer, malignt lymfom eller myelomatose samt ved risiko ved transfusion pga. patientens almentilstand (f.eks. dennes kardiovaskulære status eller allerede eksisterende anæmi ved start af kemoterapi) til behandling af anæmi og til nedsættelse af transfusionsbehovet.

Epoetin alfa HEXAL er indiceret til voksne i et prædonationsprogram til at øge udbyttet af autologt blod. Behandling bør kun gives til patienter med moderat anæmi (hæmoglobin [Hb] koncentrationsinterval fra 10-13 g/dl [6,2-8,1 mmol/l], uden jernmangel), hvis der ikke findes procedurer til at gemme blod, eller hvis de er utilstrækkelige, når den planlagte, større, elektive operation kræver en stor mængde blod (4 enheder blod eller derover til kvinder eller 5 enheder eller derover til mænd).

Epoetin alfa HEXAL er indiceret til voksne uden jernmangel forud for større elektive ortopædkirurgiske operationer, der indebærer en risiko for transfusionskomplikationer, til at nedsætte brugen af allogene blodtransfusioner. Anvendelsen bør begrænses til patienter med moderat anæmi (f.eks. hæmoglobin-koncentrationsinterval fra 10-13 g/dl eller fra 6,2-8,1 mmol/l), for hvem der ikke forefindes autolog prædonation af blod, og med forventet moderat blodtab (900-1 800 ml).

Epoetin alfa HEXAL er indiceret til behandling af symptomatisk anæmi (hæmoglobinkoncentration på  $\leq 10$  g/dl) hos voksne med primære myelodysplastiske syndromer (MDS) med lav eller intermediær risiko 1, som har lavt serum-erythropoietin ( $< 200$  mE/ml).

## **4.2 Dosering og administration**

Behandling med Epoetin alfa HEXAL må kun påbegyndes under supervision af en læge med erfaring i behandlingen af patienter, hvor ovenstående indikationer er relevante.

### Dosering

Alle andre årsager til anæmi (mangel på jern, folat eller B<sub>12</sub>-vitamin, aluminiumsforgiftning, infektion eller inflammation, blodtab, hæmolyse og knoglemarvsfibrose af alle årsager) skal evalueres og behandles, inden behandlingen med epoetin alfa påbegyndes, og når det besluttet at øge dosis. For at sikre et optimalt respons på epoetin alfa skal det sikres, at der er tilstrækkelige jerndepoter, og jerntilskud skal administreres, hvis det er nødvendigt (se pkt. 4.2).

### Behandling af symptomatisk anæmi hos voksne patienter med kronisk nyreinsufficiens

Anæmiske symptomer og følgetilstande kan variere med alder, køn og komorbide medicinske sygdomme. Det er nødvendigt, at en læge bedømmer den enkelte patients kliniske forløb og tilstand.

Det anbefalede ønskede koncentrationsinterval for hæmoglobin er mellem 10 g/dl og 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l). Epoetin alfa HEXAL bør administreres for at øge hæmoglobin til ikke over 12 g/dl (7,5 mmol/l). En stigning i hæmoglobin på over 2 g/dl (1,25 mmol) i løbet af en 4-ugers periode bør undgås. Hvis det forekommer, skal der udføres dosisjustering på passende vis, som det er muligt.

På grund af variabilitet hos den enkelte patient kan der af og til observeres individuelle hæmoglobinværdier, som ligger over eller under det ønskede koncentrationsinterval for hæmoglobin, hos en patient. Hæmoglobin-variabiliteten bør kontrolleres med dosisjusteringer, under hensyntagen til koncentrationsintervallet for hæmoglobin på 10 g/dl (6,2 mmol/l) til 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Et vedvarende hæmoglobinniveau over 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør undgås. Hvis hæmoglobin stiger over 2 g/dl (1,25 mmol/l) pr. måned, eller hvis hæmoglobin vedvarende overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l), reduceres Epoetin alfa HEXAL-dosis med 25%. Hvis hæmoglobin overstiger 13 g/dl (8,1 mmol/l), skal behandlingen seponeres, indtil niveauet falder til under 12 g/dl (7,5 mmol/l), hvorefter behandling med Epoetin alfa HEXAL genstartes ved en dosis, der er 25% under den tidligere dosis.

Patienter skal monitoreres nøje for at sikre, at der anvendes den laveste godkendte effektive dosis Epoetin alfa HEXAL til at opnå tilstrækkelig kontrol med anæmi og af anæmisymptomerne under opretholdelse af en hæmoglobinkoncentration under eller på 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Der skal udvises forsigtighed, når dosis af erythropoiese-stimulerende stof (ESA) øges hos patienter med CRF. Hos patienter med et dårligt hæmoglobinrespons på ESA skal alternative forklaringer på det dårlige respons (se pkt. 4.4 og 5.1) overvejes.

Behandlingen med Epoetin alfa HEXAL er opdelt i 2 faser – en korrigeringsfase og en vedligeholdelsesfase.

#### Voksne hæmodialysepatienter

Hos patienter i hæmodialyse, hvor intravenøs adgang er umiddelbart tilgængelig, er intravenøs administration at foretrække.

##### *Korrigeringsfasen*

Initialdosis er 50 IE/kg 3 gange ugentligt.

Hvis det er nødvendigt, øges eller mindskes dosis med 25 IE/kg (3 gange ugentligt), indtil det tilstræbte koncentrationsinterval for hæmoglobin mellem 10 g/dl og 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l) er opnået (dette bør ske ved intervaller på mindst 4 uger).

##### *Vedligeholdelsesfasen*

Den anbefalede totale ugentlige dosis er mellem 75 og 300 IE/kg.

Der skal foretages en dosisjustering på passende vis for at bibeholde hæmoglobinværdierne inden for det tilstræbte koncentrationsinterval mellem 10 g/dl og 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l).

Patienter med en meget lav initial hæmoglobinværdi (< 6 g/dl eller < 3,75 mmol/l) kan have behov for en større vedligeholdelsesdosis end patienter, hvis initiale anæmi er mindre svær (> 8 g/dl eller > 5,0 mmol/l).

#### Voksne patienter med nyreinsufficiens, der endnu ikke er i dialyse

Hvis intravenøs adgang ikke er umiddelbart tilgængelig, kan Epoetin alfa HEXAL administreres subkutant.

##### *Korrigeringsfasen*

Initialdosis er 50 IE/kg 3 gange ugentligt. Den kan, om nødvendigt, efterfølges af en dosisøgning på 25 IE/kg (3 gange ugentligt), indtil det tilstræbte resultat er opnået (ændringer i dosis bør ske med intervaller på mindst 4 uger).

##### *Vedligeholdelsesfasen*

I vedligeholdelsesfasen kan Epoetin alfa HEXAL administreres enten 3 gange ugentligt eller, i tilfælde af subkutan administration, én gang ugentligt eller én gang hver anden uge.

Dosis skal justeres på passende vis for at bibeholde hæmoglobin i det ønskede hæmoglobininterval mellem 10 og 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l). Hvis doseringsintervallerne forlænges, kan en dosisøgning være nødvendig.

Den maksimale dosis bør ikke overstige 150 IE/kg 3 gange ugentligt, 240 IE/kg (op til maksimalt 20 000 IE) én gang ugentligt eller 480 IE/kg (op til maksimalt 40 000 IE) én gang hver anden uge.

#### Voksne peritonealdialysepatienter

Hvis intravenøs adgang ikke er umiddelbart tilgængelig, kan Epoetin alfa HEXAL administreres subkutant.

#### *Korrigeringsfasen*

Initialdosis er 50 IE/kg 2 gange ugentligt.

#### *Vedligeholdelsesfasen*

Den anbefalede vedligeholdelsesdosis er mellem 25 IE/kg og 50 IE/kg 2 gange ugentligt som 2 lige store injektioner.

Der skal foretages en dosisjustering på passende vis for at bibeholde hæmoglobinværdierne på det tilstræbte niveau mellem 10 g/dl og 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l).

#### *Behandling af voksne patienter med kemoterapi-induceret anæmi*

Symptomer på anæmi og følgetilstande kan variere med alder, køn og samlet sygdomsbyrde. Det er nødvendigt, at en læge bedømmer den enkelte patients kliniske forløb og tilstand.

Epoetin alfa HEXAL skal administreres til patienter med anæmi (f.eks. hæmoglobinkoncentration  $\leq 10$  g/dl (6,2 mmol/l)).

Initialdosis er 150 IE/kg subkutant 3 gange ugentligt.

Alternativt kan Epoetin alfa HEXAL gives med en initialdosis på 450 IE/kg subkutant én gang ugentligt.

Der skal foretages en dosisjustering på passende vis for at bibeholde hæmoglobin inden for det tilstræbte koncentrationsinterval mellem 10 og 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l).

På grund af variabilitet hos den enkelte patient kan der af og til observeres individuelle koncentrationniveauer for hæmoglobin for en patient, som ligger over eller under det ønskede koncentrationsinterval for hæmoglobin. Hæmoglobinvariabiliteten bør behandles via dosishåndtering under hensyntagen til det tilstræbte koncentrationsinterval for hæmoglobin mellem 10 g/dl (6,2 mmol/l) og 12 g/dl (7,5 mmol/l). En vedvarende hæmoglobinkoncentration, som er højere end 12 g/dl (7,5 mmol/l) skal undgås. Retningslinjer for korrekt dosisjustering, når hæmoglobinkoncentrationen overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l), er beskrevet nedenfor.

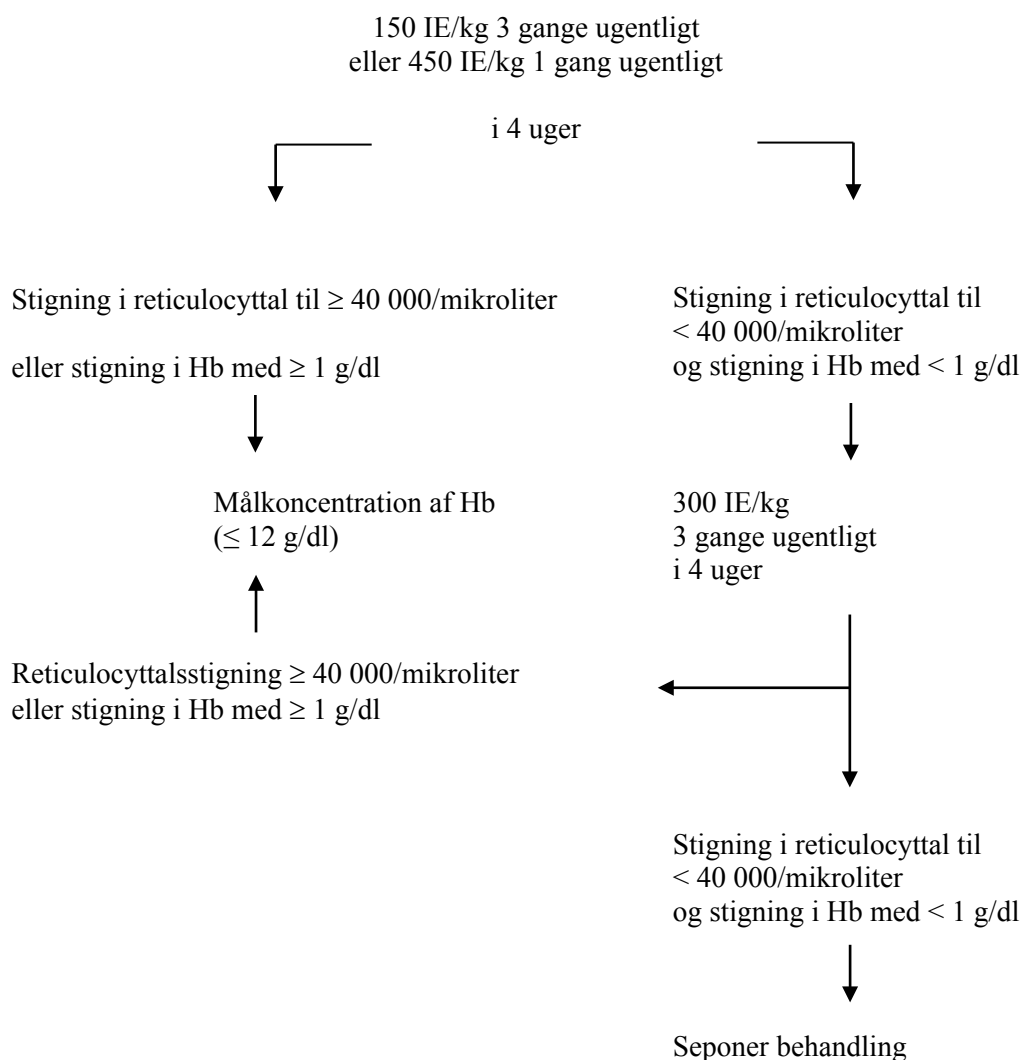
- Hvis hæmoglobinkoncentrationen er steget med mindst 1 g/dl (0,62 mmol/l), eller reticulocyttallet er steget  $\geq 40\ 000$  celler/ $\mu$ L over baseline-værdien efter 4 ugers behandling, skal dosis bibeholdes på 150 IE/kg 3 gange ugentligt eller 450 IE/kg én gang om ugen.
- Hvis stigningen i hæmoglobinkoncentrationen er  $< 1$  g/dl ( $< 0,62$  mmol/l), og stigningen i reticulocyttallet er  $< 40\ 000$  celler/ $\mu$ L over baseline-værdien, skal dosis fordobles til 300 IE/kg 3 gange ugentligt. Hvis hæmoglobinkoncentrationen er steget  $\geq 1$  g/dl ( $\geq 0,62$  mmol/l), eller reticulocyttallet er steget  $\geq 40\ 000$  celler/ $\mu$ L efter yderligere 4 ugers behandling med 300 IE/kg 3 gange ugentligt, skal denne dosis på 300 IE/kg 3 gange ugentligt bibeholdes.
- Hvis hæmoglobinkoncentrationen er steget  $< 1$  g/dl ( $< 0,62$  mmol/l), og reticulocyttallet er steget  $< 40\ 000$  celler/ $\mu$ L over baseline-værdien, kan der ikke forventes noget respons, og behandlingen bør seponeres.

#### *Dosisjustering til vedligeholdelse af hæmoglobinkoncentrationer mellem 10 g/dl og 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l)*

Hvis hæmoglobinkoncentrationen stiger med mere end 2 g/dl (1,25 mmol/l) pr. måned, eller hvis hæmoglobinkoncentrationen overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l), skal Epoetin alfa HEXAL-dosis reduceres med ca. 25-50%.

Hvis hæmoglobinkoncentrationen overstiger 13 g/dl (8,1 mmol/l), skal behandlingen seponeres, til det falder til under 12 g/dl (7,5 mmol/l), og derefter genoptages med en Epoetin alfa HEXAL-dosis, som ligger 25% under den tidligere dosis.

Den anbefalede dosis er angivet i følgende diagram:



Patienterne skal monitoreres nøje for at sikre, at der anvendes den laveste godkendte dosis ESA til at opnå tilstrækkelig kontrol med symptomerne på anæmi.

Behandling med epoetin alfa bør fortsætte indtil en måned efter endt kemoterapi.

#### Behandling af voksne operationspatienter i et autologt prædonationsprogram

Patienter med let anæmi (hæmatokrit på 33 til 39%), som forud skal deponere  $\geq 4$  enheder blod, skal behandles med Epoetin alfa HEXAL 600 IE/kg intravenøst 2 gange ugentligt i 3 uger før operationen. Epoetin alfa HEXAL skal administreres, efter at bloddonationen er afsluttet.

#### Behandling af voksne patienter, der er planlagt til en større elektiv ortopædkirurgisk operation

Den anbefalede Epoetin alfa HEXAL-dosis er 600 IE/kg subkutant ugentligt i 3 uger (på dag - 21, - 14 og - 7) forud for operationsdagen samt på selve operationsdagen (dag 0).

I tilfælde, hvor der er en klinisk årsag til at afkorte behandlingstiden før operationen til mindre end tre uger, skal Epoetin alfa HEXAL 300 IE/kg administreres subkutant dagligt i 10 dage før operationen, på selve operationsdagen samt i de 4 første dage umiddelbart efter operationen.

Hvis hæmoglobinværdien når 15 g/dl (9,38 mmol/l) eller derover i løbet af den præoperative periode, skal indgiften af Epoetin alfa HEXAL stoppes og yderligere doser ikke administreres.

#### Behandling af voksne patienter med MDS med lav eller intermediær risiko 1

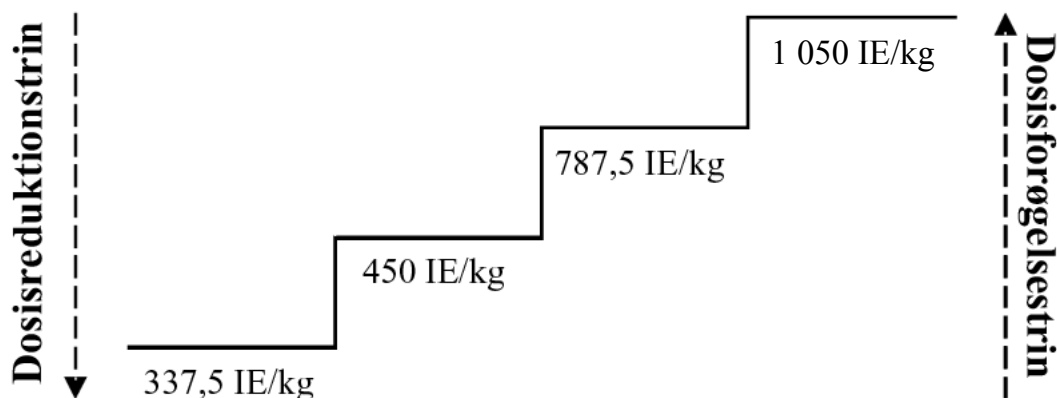
Epoetin alfa HEXAL bør administreres til patienter med symptomatisk anæmi (f.eks. hæmoglobinkoncentration  $\leq 10$  g/dl (6,2 mmol/l)).

Den anbefalede startdosis er Epoetin alfa HEXAL 450 IE/kg (maksimal samlet dosis er 40 000 IE) administreret subkutant én gang om ugen og med mindst 5 dage mellem hver dosis.

Der bør foretages passende dosisjusteringer for at opretholde hæmoglobinkoncentrationer inden for målområdet på 10 g/dl til 12 g/dl (6,2 til 7,5 mmol/l). Det anbefales, at indledende erythroidrespons vurderes 8 til 12 uger efter behandlingsstart. Dosisforøgelser og -reduktioner skal ske med ét doseringstrin ad gangen (se diagram nedenfor). En hæmoglobinkoncentration på mere end 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør undgås.

Dosisforøgelse: Dosis må ikke forhøjes over maksimum på 1 050 IE/kg (samlet dosis 80 000 IE) om ugen. Hvis patienten mister respons, eller hæmoglobinkoncentrationen falder med  $\geq 1$  g/dl efter dosisreduktion, skal dosen øges med ét doseringstrin. Der skal gå mindst 4 uger mellem dosisforøgelser.

Opretholdelse og reduktion af dosis: Epoetin alfa skal seponeres, når hæmoglobinkoncentrationen overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l). Når hæmoglobinniveauet er  $< 11$  g/dl, kan dosen genoptages på samme doseringstrin eller et doseringstrin lavere baseret på lægens vurdering. Reduktion af dosis med et doseringstrin bør overvejes, hvis der sker en hurtig stigning i hæmoglobin ( $> 2$  g/dl i løbet af 4 uger).



Anæmiske symptomer og følgetilstande kan variere med alder, køn og komorbide medicinske sygdomme. Det er nødvendigt, at en læge bedømmer den enkelte patients kliniske forløb og tilstand.

#### Pædiatrisk population

##### Behandling af symptomatisk anæmi hos patienter med kronisk nyresvigt i hæmodialyse

Anæmiske symptomer og følgetilstande kan variere med alder, køn og komorbide medicinske sygdomme. Det er nødvendigt, at en læge bedømmer den enkelte patients kliniske forløb og tilstand.

Hos pædiatriske patienter er det anbefalede koncentrationsinterval for hæmoglobin mellem 9,5 g/dl og 11 g/dl (5,9-6,8 mmol/l). Epoetin alfa HEXAL bør administreres for at øge hæmoglobin til ikke over 11 g/dl (6,8 mmol/l). En stigning i hæmoglobin på over 2 g/dl (1,25 mmol/l) i løbet af en 4-ugers periode bør undgås. Hvis det forekommer, skal dosis justeres på passende vis som foreskrevet.



Patienterne skal monitoreres nøje for at sikre, at der anvendes den laveste godkendte Epoetin alfa HEXAL-dosis til at opnå tilstrækkelig kontrol med anæmi og symptomerne på anæmi.

Behandlingen med Epoetin alfa HEXAL er opdelt i 2 faser – en korrigeringsfase og vedligeholdelsesfase.

Hos pædiatriske patienter i hæmodialyse, hvor intravenøs adgang er umiddelbart tilgængelig, er intravenøs administration at foretrække.

#### *Korrigeringsfasen*

Initialdosis er 50 IE/kg intravenøst 3 gange ugentligt.

Hvis det er nødvendigt, øges eller mindskes dosis med 25 IE/kg (3 gange ugentligt), indtil det tilstræbte koncentrationsinterval for hæmoglobin på mellem 9,5 g/dl og 11 g/dl (5,9-6,8 mmol/l) er opnået (dette bør ske med intervaller på mindst 4 uger).

#### *Vedligeholdelsesfasen*

Dosis skal justeres på passende vis for at bibeholde hæmoglobinværdierne inden for det tilstræbte koncentrationsinterval mellem 9,5 g/dl og 11 g/dl (5,9-6,8 mmol/l).

Børn under 30 kg har generelt brug for en højere vedligeholdelsesdosis end børn over 30 kg og voksne.

Pædiatriske patienter med meget lavt initialt hæmoglobin (< 6,8 g/dl eller < 4,25 mmol/l) kan have behov for større vedligeholdelsesdoser end patienter, som har et højere hæmoglobin initialt (> 6,8 g/dl eller > 4,25 mmol/l).

#### *Anæmi hos patienter med kronisk nyreinsufficiens før påbegyndelse af dialyse eller i peritonealdialyse*

Epoetin alfas sikkerhed og virkning hos patienter med kronisk nyreinsufficiens med anæmi før påbegyndelse af dialyse eller i peritonealdialyse er ikke klarlagt. De foreliggende data til subkutan anvendelse af epoetin alfa hos disse populationer er beskrevet i pkt. 5.1, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

#### *Behandling af pædiatriske patienter med kemoterapi-induceret anæmi*

Epoetin alfas sikkerhed og virkning hos pædiatriske patienter, der får kemoterapi, er ikke klarlagt (se pkt. 5.1).

#### *Behandling af pædiatriske operationspatienter i et autologt prædonationsprogram*

Epoetin alfas sikkerhed og virkning hos pædiatriske patienter er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

#### *Behandling af pædiatriske patienter, der er planlagt til en større elektiv ortopædkirurgisk operation*

Epoetin alfas sikkerhed og virkning hos pædiatriske patienter er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

#### Administration

Sikkerhedsforanstaltninger, der skal tages før håndtering og administration af lægemidlet.

Epoetin alfa HEXAL-sprøjten skal opnå stuetemperatur før brug. Dette tager normalt 15 til 30 minutter.

Som for andre injicerbare præparater skal det kontrolleres, at opløsningen ikke indeholder partikler eller ændrer farve. Epoetin alfa HEXAL er et sterilt præparat uden konserveringsmiddel og er kun til engangsbrug. Indgiv den påkrævede dosis.

#### *Behandling af symptomatisk anæmi hos voksne patienter med kronisk nyreinsufficiens*

Hos patienter med kronisk nyreinsufficiens, hvor intravenøs adgang normalt er tilgængelig (hæmodialysepatienter), er intravenøs administration af Epoetin alfa HEXAL at foretrække.

Hvis intravenøs adgang ikke er umiddelbart tilgængelig (patienter, som endnu ikke er i dialyse, og peritonealdialysepatienter), kan Epoetin alfa HEXAL administreres som subkutan injektion.

Behandling af voksne patienter med kemoterapi-induceret anæmi

Epoetin alfa HEXAL skal administreres subkutant.

Behandling af voksne operationspatienter i et autologt prædonationsprogram

Epoetin alfa HEXAL skal administreres intravenøst.

Behandling af voksne patienter, der er planlagt til en større elektiv ortopædkirurgisk operation

Epoetin alfa HEXAL skal administreres subkutant.

Behandling af voksne patienter med MDS med lav eller intermediær risiko 1

Epoetin alfa HEXAL skal administreres subkutant.

Behandling af symptomatisk anæmi hos pædiatriske patienter med kronisk nyresvigt i hæmodialyse

Hos pædiatriske patienter med kronisk nyreinsufficiens, hvor intravenøs adgang normalt er tilgængelig (hæmodialysepatienter), er intravenøs administration af Epoetin alfa HEXAL at foretrække.

Intravenøs administration

Administreres over minimum 1 til 5 minutter afhængigt af den totale dosis. Hos hæmodialysepatienter kan en bolusinjektion gives under dialysen via en egnet veneport i dialysesystemet. Alternativt kan injektionen gives via slangen med fistelnålen efter dialysen, efterfulgt af 10 ml isotonisk saltvand for at rense slangen og sikre tilfredsstillende injektion af præparatet i blodbanen (se Dosering, ”Voksne hæmodialysepatienter”).

En langsommere administration kan være at foretrække hos patienter, der reagerer med influenzalignende symptomer på behandlingen (se pkt. 4.8).

Epoetin alfa HEXAL må ikke administreres som intravenøs infusion eller sammen med andre injektionsvæsker, der indeholder et lægemiddel (se pkt. 6.6 for yderligere oplysninger).

Subkutan administration

Der bør almindeligvis ikke gives mere end 1 ml pr. injektionssted. Ved større mængder bør der derfor vælges mere end ét injektionssted.

Injektionen bør gives i ekstremiteterne eller maveskindet.

I de situationer, hvor lægen bedømmer, at patienten selv eller en omsorgsperson kan administrere Epoetin alfa HEXAL sikkert og effektivt subkutant, skal der gives instruktioner om korrekt dosering og administration.

Delestreger

Sprøjten er påtrykt delestreger til administration af en del af dosen (se pkt. 6.6). Dette præparat er imidlertid kun til engangsbrug. Der må kun udtages én dosis Epoetin alfa HEXAL fra hver sprøjte.

”Instruktion i, hvordan du giver dig selv en indsprøjtning” kan ses sidst i indlægssedlen.

#### **4.3 Kontraindikationer**

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

- Patienter, der udvikler pure red cell aplasia (PRCA) efter behandling med erythropoietin, bør ikke få Epoetin alfa HEXAL eller noget andet erythropoietin-præparat (se pkt. 4.4).
- Hypertension, der er svær at regulere.
- Alle kontraindikationer forbundet med autologe prædonationsprogrammer skal respekteres hos patienter, der får supplerende Epoetin alfa HEXAL.

Brug af Epoetin alfa HEXAL hos patienter, der er planlagt til større elektiv ortopædkirurgi, og som ikke deltager i en autolog prædonation af blod, er kontraindiceret, hvis patienten lider af en alvorlig koronar, perifer arteriel, karotid eller cerebrovaskulær lidelse, herunder for nyligt har fået konstateret myokardieinfarkt eller hjerneblødning.

- Operationspatienter, der af forskellige årsager ikke kan gives tilstrækkelig antitrombotisk profylakse.

#### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

##### Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af erythropoiese-stimulerende stoffer (ESA'er) skal det administrerede ESA's handelsnavn og batchnummer tydeligt registreres (eller angives) i patientens journal. Patienter bør kun skiftes fra et ESA til et andet under hensigtsmæssig supervision.

##### Generelt

Blodtrykket hos patienter i behandling med epoetin alfa bør nøje overvåges og behandles, hvis det findes nødvendigt. I tilfælde af hypertension, der er ubehandlet, utilstrækkeligt behandlet, eller som det er svært at regulere, bør epoetin alfa anvendes med forsigtighed. Det kan blive nødvendigt at begynde eller øge den antihypertensive behandling. Hvis blodtrykket ikke kan kontrolleres, skal behandlingen med epoetin alfa seponeres.

Hypertensive kriser med encefalopati og krampeanfald er forekommet under behandling med epoetin alfa, også hos patienter med tidligere normalt eller lavt blodtryk; dette kræver øjeblikkeligt lægetilsyn og igangsættelse af intensiv behandling. Der skal udvises særlig opmærksomhed over for pludseligt indsættende stikkende og migrænelignende hovedpine, da dette kan være et muligt forvarselstegn (se pkt. 4.8).

Epoetin alfa bør anvendes med forsigtighed hos patienter med epilepsi, tidligere krampeanfald eller medicinske tilstande, som er forbundet med disposition for krampeaktivitet, såsom CNS-infektioner og hjernemetastaser.

Epoetin alfa bør anvendes med forsigtighed hos patienter med kronisk leversvigt. Epoetin alfas sikkerhed er ikke blevet klarlagt hos patienter med leverdysfunktion.

Der er observeret en øget forekomst af trombotiske vaskulære hændelser (TVE'er) hos patienter, der får ESA'er (se pkt. 4.8). Disse omfatter venøse og arterielle tromboser og embolier (herunder nogle med dødeligt udfald), såsom dyb venetrombose, lungeemboli, retinal trombose og myokardieinfarkt. Desuden er cerebrovaskulære hændelser (herunder cerebralt infarkt, cerebral blødning og transitoriske iskæmiske anfald) blevet rapporteret.

Den rapporterede risiko for disse TVE'er bør nøje opvejes mod de fordele, der kan drages fra behandling med epoetin alfa, især hos patienter med risikofaktorer for TVE, herunder overvægt og tidligere TVE (f.eks. dyb venetrombose, lungeemboli og cerebrovaskulære hændelser).

Hos alle patienter bør hæmoglobinniveauerne monitoreres nøje pga. en mulig forhøjet risiko for tromboemboliske hændelser og dødeligt udfald, når patienter med hæmoglobinniveauer over koncentrationsintervallet for indikationen behandles.

Der kan forekomme en moderat dosisafhængig stigning i trombocytallet inden for normalområdet under behandlingen med epoetin alfa. Desuden er der rapporteret trombocytæmi over normalområdet. Dette forhold normaliserer sig over det fortsatte behandlingsforløb. Det anbefales at kontrollere trombocytallet regelmæssigt i de første 8 uger af behandlingen.

Alle andre årsager til anæmi (mangel på jern, folat eller B<sub>12</sub>-vitamin, aluminiumsforgiftning, infektion eller inflammation, blodtab, hæmolyse og knoglemarvsfibrose af alle årsager) skal evalueres og behandles, inden behandlingen med epoetin alfa påbegyndes, og når det besluttet at øge dosis. I de fleste tilfælde falder jernværdierne i serum samtidigt med stigningen i hæmatokrit. For at sikre et optimalt respons på epoetin alfa skal det sikres, at der er tilstrækkelige jerndepoter, og jerntilskud skal administreres, hvis det er nødvendigt (se pkt. 4.2). I forbindelse med valg af den bedste behandlingsmulighed i henhold til patientens behov skal de aktuelle retningslinjer for jerntilskud i kombination med dosisvejledningerne, der er godkendt og angivet i produktresuméet for jerntilskuddet, følges:

- For patienter med kronisk nyresvigt anbefales jerntilskud, hvis serum-ferritin er under 100 ng/ml.
- For cancerpatienter anbefales jerntilskud, hvis transferrinmætningen er under 20%.
- For patienter i et autologt prædonationsprogram bør jerntilskud administreres flere uger før den autologe prædeponering for at opnå store jerndepoter, før behandlingen med epoetin alfa startes, samt i hele behandlingsforløbet med epoetin alfa.
- For patienter, der er planlagt til en større elektiv ortopædkirurgisk operation, bør jerntilskud administreres i hele behandlingsforløbet med epoetin alfa. Hvis der er muligt, skal jerntilskuddet påbegyndes før start af behandlingen med epoetin alfa for at opbygge tilstrækkelige jerndepoter.

Der er meget sjældent blevet observeret udvikling af eller forværring af porfyri hos epoetin alfa-behandlede patienter. Epoetin alfa bør anvendes med forsigtighed til patienter med porfyri.

Svære kutane bivirkninger (SCAR), herunder Stevens-Johnsons syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN), som kan være livstruende eller letale, er blevet rapporteret i forbindelse med epoetinbehandling. Der er observeret flere svære tilfælde med langtidsvirkende epoetiner.

Ved ordineringen bør patienterne gøres opmærksomme på tegn og symptomer og monitoreres nøje for hudreaktioner. Hvis der opstår tegn og symptomer, som tyder på sådanne reaktioner, skal Epoetin alfa HEXAL straks seponeres, og en alternativ behandling skal overvejes.

Hvis patienten har udviklet en svær kutan bivirkning såsom SJS eller TEN på grund af brugen af Epoetin alfa HEXAL, må behandling med Epoetin alfa HEXAL ikke genoptages hos denne patient på noget tidspunkt.

#### Pure red cell aplasia (PRCA)

Antistofforårsaget PRCA er rapporteret efter behandling med epoetin alfa i måneder eller år. Der er også blevet rapporteret tilfælde, hvor patienter i behandling med interferon og ribavirin for hepatitis C samtidigt er blevet behandlet med ESA'er. Epoetin alfa er ikke godkendt til behandling af anæmi forbundet med hepatitis C.

Hos patienter, hvor der pludseligt ses en manglende virkning, der giver sig udslag i et fald i hæmoglobinværdien (1-2 g/dl eller 0,62-1,25 mmol/l pr. måned) og et øget behov for transfusioner,

skal der foretages en reticuløytælling, og der bør undersøges for typiske årsager til manglende virkning (f.eks. mangel på jern, folat eller B<sub>12</sub>-vitamin, aluminiumsforgiftning, infektion eller inflammation, blodtab, hæmolyse og knoglemarvsfibrose uanset årsag).

En paradoks reduktion i hæmoglobin og udvikling af svær anæmi forbundet med lavt reticulocyttal bør medføre seponering af epoetin alfa og bestemmelse af anti-erythropoietin-antistoffer. Det bør også overvejes at foretage et knoglemarvsstudie med henblik på diagnosticering af PRCA.

Ingen anden ESA-behandling bør påbegyndes på grund af risikoen for krydsreaktion.

#### Behandling af symptomatisk anæmi hos voksne og pædiatriske patienter med kronisk nyreinsufficiens

Hos patienter med kronisk nyresvigt, der behandles med epoetin alfa, bør hæmoglobinniveauet måles regelmæssigt, indtil der opnås et stabilt niveau, og derefter periodisk.

Hos patienter med kronisk nyreinsufficiens bør hastigheden af stigningen i hæmoglobin være ca. 1 g/dl (0,62 mmol/l) pr. måned og bør ikke overstige 2 g/dl (1,25 mmol/l) pr. måned for at minimere risikoen for forværring af hypertension.

Hos patienter med kronisk nyreinsufficiens må vedligeholdelseskoncentrationen af hæmoglobin ikke overstige den øvre grænse for koncentrationsintervallet for hæmoglobin, som anbefales i pkt. 4.2. I kliniske studier blev der observeret en øget risiko for død og alvorlige kardiovaskulære hændelser, når ESA'er blev administreret for at opnå en hæmoglobinkoncentration højere end 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrollerede kliniske studier har ikke vist signifikante fordele, som kan tilskrives epoetiner, når hæmoglobinkoncentrationen øges ud over det niveau, som er nødvendigt for at kontrollere symptomer på anæmi og for at undgå blodtransfusion.

Der skal udvises forsigtighed, når Epoetin alfa HEXAL-dosis øges hos patienter med kronisk nyreinsufficiens, da høje kumulative epoetindoser kan være forbundet med en øget risiko for mortalitet samt alvorlige kardiovaskulære og cerebrovaskulære hændelser. Hos patienter med et dårligt hæmoglobinrespons på epoetiner bør alternative forklaringer på det dårlige respons overvejes (se pkt. 4.2 og 5.1).

Patienter med kronisk nyresvigt, der behandles med epoetin alfa, bør monitoreres regelmæssigt for tab af effekt, defineret som manglende eller reduceret respons på epoetin alfa hos patienter, som tidligere har responderet. Dette er karakteriseret ved en vedvarende reduktion i hæmoglobin på trods af en øget dosering af epoetin alfa (se pkt. 4.8).

Nogle patienter med mere udvidede doseringsintervaller (længere end én gang ugentligt) af epoetin alfa vil måske ikke opretholde tilstrækkelige hæmoglobinniveauer (se pkt. 5.1) og kan have behov for en øget dosis epoetin alfa. Hæmoglobinniveauer bør kontrolleres regelmæssigt.

Shunt-tromboser er forekommet hos patienter i hæmodialyse, specielt hos patienter, som har en tendens til hypotension, eller hvis arteriovenøse fistler giver komplikationer (f.eks. stenoser, aneurismer mm.). Shunt-revision og tromboseprofylakse tidligt i forløbet, for eksempel ved administration af acetylsalicylsyre, anbefales hos disse patienter.

Hyperkaliami er set i enkelte tilfælde, selvom kausaliteten ikke er klarlagt. Serumelektrolytter bør måles hos patienter med kronisk nyreinsufficiens. Såfremt der ses en forhøjet eller stigende serumkaliumkoncentration i tillæg til en hensigtsmæssig behandling for hyperkaliami, bør det overvejes at seponere administrationen af epoetin alfa, indtil serumkalium-niveauet er blevet korrigeret.

En øget heparindosis under hæmodialyse kan ofte være nødvendigt ved behandling med epoetin alfa pga. den øgede hæmatokritværdi. Tillukning af dialysesystemet kan indtræffe, hvis hepariniseringen ikke er optimal.

Ifølge foreliggende oplysninger øger epoetin alfa-behandlingen af anæmi hos voksne patienter med nyreinsufficiens, der endnu ikke er i dialyse, ikke progressionshastigheden for nyreinsufficiens.

#### Behandling af patienter med kemoterapi-induceret anæmi

Hæmoglobinniveauet bør måles regelmæssig hos cancerpatienter, der bliver behandlet med epoetin alfa, indtil der opnås et stabilt niveau, og derefter periodisk.

Epoetiner er vækstfaktorer, som primært stimulerer produktionen af røde blodlegemer. Erythropoietin-receptorer kan forekomme på overfladen af en række tumorceller. Som ved alle vækstfaktorer er der en risiko for, at epoetiner kan stimulere væksten af tumorer. ESA'ernes rolle i tumorprogression eller reduceret progressionsfri overlevelse kan ikke udelukkes. I kontrollerede kliniske studier er anvendelsen af epoetin alfa og andre ESA'er forbundet med reduceret lokoregional tumorkontrol eller reduceret samlet overlevelse:

- reduceret lokoregional kontrol hos patienter med fremskreden hoved- og halscancer, som får strålebehandling, når stofferne administreres for at opnå en hæmoglobinkoncentration, som er højere end 14 g/dl (8,7 mmol/l),
- kortere samlet overlevelse og flere dødsfald, som tilskrives sygdomsprogression ved 4 måneder hos patienter med metastatisk brystcancer, som får kemoterapi, når stofferne gives for at opnå en hæmoglobinkoncentration på 12 til 14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l),
- øget risiko for død, når stofferne gives for at opnå en hæmoglobinkoncentration på 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med aktiv malign sygdom, som hverken får kemoterapi eller strålebehandling. ESA'er er ikke indiceret til brug hos denne patientpopulation,
- en observeret 9% stigning i risikoen for sygdomsprogression eller død hos epoetin alfa plus standardbehandlingsgruppen i en primær analyse og en 15% øget risiko, der ikke statistisk kan udelukkes hos patienter med metastatisk brystcancer, som får kemoterapi, når stofferne gives for at opnå en hæmoglobinkoncentration på 10 til 12 g/dl (6,2 til 7,5 mmol/l).

I relation til ovenstående bør blodtransfusion i visse kliniske situationer være den foretrukne behandling af anæmi hos patienter med cancer. Beslutningen om at give behandling med rekombinante erythropoietiner skal baseres på en benefit-risk-bedømmelse af den enkelte patient. Bedømmelsen bør tage den specifikke kliniske kontekst i betragtning. Faktorer, som bør overvejes i denne bedømmelse, skal inkludere tumorens type og stadium, graden af anæmi, forventet levetid, det miljø, patienten behandles i, og patientens præference (se pkt. 5.1).

Når det vurderes, hvorvidt behandling med epoetin alfa er hensigtsmæssig for cancerpatienter i kemoterapibehandling, skal det tages i betragtning, at der går 2-3 uger fra ESA administreres, inden der forekommer erythropoietin-inducerede røde blodlegemer (patienter med risiko for transfusioner).

#### Operationspatienter i autologt prædonationsprogram

Alle særlige advarsler og særlige forsigtighedsregler forbundet med autologe prædonationsprogrammer, særligt rutinemæssig erstatning af volumen, skal respekteres.

#### Patienter, der er planlagt til større ortopædkirurgisk operation

God praksis for håndtering af blod skal altid iagttages i forbindelse med en operation.

Patienter, der er planlagt til større ortopædkirurgisk operation, bør gives tilstrækkelig antitrombotisk profylakse, da der kan opstå trombotiske eller vaskulære problemer hos operationspatienterne, især hos patienter med hjertekarsygdomme. Der skal endvidere tages særlige forholdsregler hos patienter, som er disponeret for udvikling af dyb venetrombose (DVT). Desuden kan det ikke udelukkes, at behandling med epoetin alfa kan være forbundet med en øget risiko for postoperative

trombotiske/vaskulære hændelser hos patienter med en baseline-hæmoglobinkoncentration på > 13 g/dl (> 8,1 mmol/l). Derfor bør epoetin alfa ikke anvendes til patienter med et *baseline*-hæmoglobinkoncentration på > 13 g/dl (> 8,1 mmol/l).

#### Hjælpstoffer

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

#### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der foreligger ingen data, som indikerer, at behandling med epoetin alfa ændrer metaboliseringen af andre lægemidler.

Lægemidler, der reducerer erythropoiesen, kan reducere responset på epoetin alfa.

Da ciclosporin er bundet til røde blodlegemer, er der mulighed for en lægemiddelinteraktion. Hvis epoetin alfa gives sammen med ciclosporin, skal koncentrationen af ciclosporin i blodet monitoreres, og ciclosporindosis justeres, når hæmatokritværdien stiger.

Der foreligger ingen data, der indikerer interaktion mellem epoetin alfa og granulocyt-koloni-stimulerende faktor (G-CSF) eller granulocyt-makrofag-stimulerende faktor (GM-CSF) med hensyn til hæmatologisk differentiering eller proliferation fra tumorbiopsier *in vitro*.

Hos voksne kvindelige patienter med metastatisk brystcancer havde samtidig subkutan administration af 40 000 IE/ml epoetin alfa og trastuzumab 6 mg/kg ingen virkning på trastuzumabs farmakokinetik.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

##### Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af epoetin alfa til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Som et resultat heraf bør epoetin alfa kun anvendes under graviditet, hvis de mulige fordele opvejer den mulige risiko for fostret. Epoetin alfa bør ikke anvendes hos gravide operationspatienter, der deltager i et autologt prædonationsprogram.

##### Amning

Det er ukendt, om eksogent epoetin alfa udskilles i human mælk. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes.

Epoetin alfa bør anvendes med forsigtighed hos ammende kvinder. Det skal beslutes, om amning skal ophøre eller behandling med epoetin alfa skal seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele af epoetin alfa for moderen.

Epoetin alfa bør ikke anvendes hos ammende operationspatienter, der deltager i et autologt prædonationsprogram.

##### Fertilitet

Der foreligger ingen studier, som har vurderet epoetin alfas mulige virkning på fertilitet hos hanner og hunner.

#### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Der er ikke foretaget studier af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Epoetin alfa HEXAL påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

## 4.8 Bivirkninger

### Oversigt over sikkerhedsprofilen

Den hyppigste bivirkning ved behandling med epoetin alfa er en dosisafhængig blodtryksstigning eller forværring af eksisterende hypertension. Det anbefales at monitorere blodtrykket, især i begyndelsen af behandlingen (se pkt. 4.4).

De hyppigst forekommende bivirkninger observeret i kliniske studier med epoetin alfa er diarré, kvalme, opkastning, pyreksi og hovedpine. Influenzalignende symptomer kan især optræde i begyndelsen af behandlingen.

Tilstoppede luftveje, som omfatter hændelser med tilstopning af øvre luftveje, tilstoppet næse og nasofaryngitis, er blevet rapporteret i studier med udvidede doseringsintervaller hos voksne patienter med nyreinsufficiens, der endnu ikke gennemgår dialyse.

En højere forekomst af trombotiske vaskulære hændelser (TVE'er) er blevet observeret hos patienter, der får ESA'er (se pkt. 4.4).

### Tabel over bivirkninger

Ud af i alt 3 417 personer i 25 randomiserede, dobbeltblinde kontrollerede studier med placebo eller standardbehandling blev den samlede sikkerhedsprofil for epoetin alfa evalueret hos 2 094 personer med anæmi. De omfattede 228 epoetin alfa-behandlede personer med CRF i 4 CRF-studier (2 studier af prædialyse [N = 131 eksponerede personer med CRF] og 2 af dialyse [N = 97 eksponerede personer med CRF]), 1 404 eksponerede personer med cancer i 16 studier af anæmi forårsaget af kemoterapi, 147 eksponerede personer i 2 studier af autolog bloddonation; 213 eksponerede personer i 1 studie i den perikirurgiske periode, og 102 eksponerede personer i 2 MDS-studier. Bivirkninger rapporteret af  $\geq 1\%$  af personerne i behandling med epoetin alfa i disse studier er vist i tabellen nedenfor.

Hyppighedsestimat: Meget almindelig ( $\geq 1/10$ ); almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); ikke almindelig ( $\geq 1/1\ 000$  til  $< 1/100$ ); sjælden ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1\ 000$ ); meget sjælden ( $< 1/10\ 000$ ), ikke kendt (kan ikke estimeres fra forhåndenværende data).

Systemorganklasser i henhold til MedDRA (SOC)	Bivirkning (foretrukken terminologi)	Hyppighed
Blod og lymfesystem	Pure red cell aplasia <sup>3</sup> , trombocytæmi	Sjælden
Metabolisme og ernæring	Hyperkaliæmi <sup>1</sup>	Ikke almindelig
Immunsystemet	Overfølsomhed <sup>3</sup>	Ikke almindelig
	Anafylaktisk reaktion <sup>3</sup>	Sjælden
Nervesystemet	Hovedpine	Almindelig
	Krampeanfald	Ikke almindelig
Vaskulære sygdomme	Hypertension, venøs og arteriel trombose <sup>2</sup>	Almindelig
	Hypertensiv krise <sup>3</sup>	Ikke kendt
Luftveje, thorax og mediastinum	Hoste	Almindelig
	Kongestion i luftvejene	Ikke almindelig
Mave-tarm-kanalen	Diarré, kvalme, opkastning	Meget almindelig
Hud og subkutane væv	Udslæt	Almindelig
	Urticaria <sup>3</sup>	Ikke almindelig
	Angioødem <sup>3</sup>	Ikke kendt
Knogler, led, muskler og bindevæv	Artralgi, knoglesmerter, myalgi, ekstremitetssmerter	Almindelig
Medfødte, familiære og genetiske sygdomme	Akut porfyri <sup>3</sup>	Sjælden



Systemorganklasser i henhold til MedDRA (SOC)	Bivirkning (foretrukken terminologi)	Hyppighed
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Pyreksi	Meget almindelig
	Kulderystelser, influenzalignende sygdom, reaktion på injektionsstedet, perifert ødem	Almindelig
	Ineffektivt lægemiddel <sup>3</sup>	Ikke kendt
Undersøgelser	Anti-erythropoietin-antistof-positiv	Sjælden
<sup>1</sup> Almindelig hos dialysepatienter <sup>2</sup> Omfatter arterielle og venøse, dødelige og ikke-dødelige hændelser, såsom dyb venetrombose, lungeemboli, retinal trombose, arteriel trombose (herunder myokardieinfarkt), cerebrovaskulære hændelser (herunder cerebralt infarkt og cerebral blødning), transitoriske iskæmiske anfald, shunt-trombose (inkluderende dialyseudstyret) og trombose i arteriovenøse shunt-aneurismer <sup>3</sup> Behandlet i delafsnittet nedenfor og/eller i pkt. 4.4.		

#### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Overfølsomhedsreaktioner, herunder tilfælde med udslæt (inklusive urticaria), anafylaktiske reaktioner og angioødem er blevet indberettet (se pkt. 4.4).

SCAR, herunder SJS og TEN, som kan være livstruende eller fatale, er blevet rapporteret i forbindelse med epoetinbehandling (se pkt. 4.4).

Hypertensive kriser med encefalopati og krampeanfald er forekommet under behandling med epoetin alfa hos patienter med tidligere normalt eller lavt blodtryk; dette kræver øjeblikkeligt lægetilsyn og igangsættelse af intensiv behandling. Der bør udvises særlig opmærksomhed over for pludseligt indsættende stikkende, migrænelignende hovedpine, da dette kan være et muligt forvarselstegn (se pkt. 4.4).

Antistofmedieret pure red cell aplasia (PRCA) er blevet rapporteret meget sjældent (hos < 1/10 000 tilfælde pr. patientår) efter måneder til års behandling med epoetin alfa (se pkt. 4.4). Der er rapporteret om flere tilfælde ved subkutan administration i forhold til intravenøs administration.

#### Voksne patienter med MDS med lav eller intermediær risiko 1

I det randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede multicenterstudie oplevede 4 (4,7%) af forsøgspersonerne TVE'er (pludselig død, iskæmisk slagtilfælde, emboli og flebitis). Alle TVE'er forekom i epoetin alfa-gruppen og i de første 24 uger af studiet. Tre blev bekræftet som TVE, og i det resterende tilfælde (pludselig død) blev den tromboemboliske hændelse ikke bekræftet. To forsøgspersoner havde betydelige risikofaktorer (atrieflimren, hjertesvigt og tromboflebitis).

#### Pædiatrisk population med kronisk nyresvigt i hæmodialyse

Erfaringen med eksponering hos pædiatriske patienter med kronisk nyresvigt i hæmodialyse i kliniske studier og efter markedsføring er begrænset. Ingen pædiatrispecifikke bivirkninger, der ikke er nævnt i tabellen ovenfor, eller som ikke var i overensstemmelse med den underliggende sygdom, blev rapporteret hos denne population.

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i \*\*Appendiks V\*\*](#).

## 4.9 Overdosering

Det terapeutiske index for epoetin alfa er meget bredt. Overdosering med epoetin alfa kan give symptomer i form af en forstærket effekt af hormonets farmakologiske virkninger. Flebotomi skal foretages i tilfælde af usædvanligt høje hæmoglobinværdier. Hvis det er påkrævet, bør der desuden gives understøttende behandling.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: midler mod anæmi, erythropoietin, ATC-kode: B03XA01.

Epoetin alfa HEXAL er et biosimilært lægemiddel. Yderligere oplysninger findes på Det Europæiske Lægemiddellagens hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

#### Virkningsmekanisme

Erythropoietin (EPO) er et glykoproteinhormon, der primært dannes i nyrerne som respons på hypoksi, og det er den vigtigste regulator af dannelsen af røde blodlegemer. EPO er involveret i alle faser af erytroidudviklingen, og det har sin primære virkning på niveauet for erytroidforstadier. Når EPO binder til receptoren på celleoverfladen, aktiverer det signaltransduktion, der påvirker apoptose og stimulerer proliferation af erythroide celler.

Rekombinant humant EPO (epoetin alfa), udtrykt i ovarieceller fra kinesiske hamstere, har en sekvens på 165 aminosyrer, der er identisk med humant EPO i urinen; de to kan ikke skelnes fra hinanden ved funktionelle analyser. Erythropoietins tilsyneladende molekylvægt er 32 000-40 000 dalton.

Erythropoietin er en vækstfaktor, der primært stimulerer dannelsen af røde blodlegemer. Erythropoietinreceptorer kan udtrykkes på overfladen af flere forskellige tumorceller.

#### Farmakodynamisk virkning

##### Raske frivillige

Efter enkelt-doser (20 000-160 000 IE subkutan) af epoetin alfa blev der observeret et dosisafhængigt respons for de undersøgte farmakodynamiske markører, herunder retikulocytter, røde blodlegemer og hæmoglobin. En veldefineret koncentration versus tid-profil med maksimum og tilbagevenden til baseline blev observeret for ændringer i procent retikulocytter. En mindre veldefineret profil blev observeret for røde blodlegemer og hæmoglobin. Generelt steg alle farmakodynamiske markører lineært med dosis, og et maksimalt respons blev nået ved de højeste dosisniveauer.

Yderligere farmakodynamiske studier undersøgte 40 000 IE én gang ugentligt versus 150 IE/kg 3 gange ugentligt. Trods forskelle i koncentration *versus* tid-profilen var det farmakodynamiske respons (målt ved ændringer i procent retikulocytter, hæmoglobin og totalt antal røde blodlegemer) sammenligneligt mellem disse behandlingsprogrammer. Yderligere studier sammenlignede et behandlingsprogram med 40 000 IE epoetin alfa én gang ugentligt med doser i intervallet fra 80 000-120 000 IE subkutan hver anden uge. Baseret på resultaterne fra disse farmakodynamiske studier hos raske personer ser det ud til, at dosering med 40 000 IE én gang ugentligt er mere effektivt med hensyn til at producere røde blodlegemer end dosering hver anden uge, trods en observeret lighed i retikulocytproduktionen i behandlingsprogrammerne med dosering én gang ugentligt og dosering hver anden uge.

##### Kronisk nyresvigt

Det er påvist, at epoetin alfa stimulerer erythropoiesen hos anæmiske patienter med CRF, herunder hos patienter i dialyse og prædialyse-patienter. Det første tegn på respons på epoetin alfa er stigning i retikulocyt-tallet i løbet af 10 dage, efterfulgt af stigning i antal røde blodlegemer, hæmoglobin og

hæmatokrit, normalt i løbet af 2 til 6 uger. Hæmoglobinresponsen varierer fra patient til patient og kan være påvirket af jerndepoter og af tilstedeværelsen af andre medicinske problemer.

#### Kemoterapi-induceret anæmi

Det er vist, at administration af epoetin alfa 3 gange ugentligt eller én gang ugentligt øger hæmoglobin og reducerer behovet for transfusioner efter den første måneds behandling hos anæmiske cancerpatienter, der får kemoterapi.

I et studie, der sammenlignede doseringsprogrammer med 150 IE/kg 3 gange ugentligt og 40 000 IE én gang ugentligt hos raske personer og anæmiske personer med cancer, var tidsprofilerne for ændring i procent retikulocytter, hæmoglobin og totalt antal røde blodlegemer sammenlignelige mellem de to doseringsprogrammer, både hos raske personer og hos anæmiske personer med cancer. AUC for de respektive farmakodynamiske parametre var sammenlignelige mellem doseringsprogrammer med 150 IE/kg 3 gange ugentligt og 40 000 IE én gang ugentligt hos raske personer samt hos anæmiske personer med cancer.

#### Voksne operationspatienter i et autologt prædonationsprogram

Det er vist, at epoetin alfa stimulerer produktionen af røde blodlegemer til facilitering af autolog bloddonation og til begrænsning af fald i hæmoglobin hos voksne patienter med planlagt større elektiv operation, som ikke forventes at deponere hele deres perioperative behov for blod på forhånd. Den største virkning er observeret hos patienter med lavt hæmoglobin ( $\leq 13$  g/dl).

#### Behandling af voksne patienter, der er planlagt til en større elektiv ortopædkirurgisk operation

Det er vist, at epoetin alfa nedsætter risikoen for at få allogene transfusioner og accelererer gendannelsen af erytroider (højere hæmoglobinniveauer, hæmatokritniveauer og antal retikulocytter) hos patienter, der er planlagt til en større elektiv ortopædkirurgisk operation, og som har hæmoglobin på  $> 10$  til  $\leq 13$  g/dl før behandling.

#### Klinisk virkning og sikkerhed

##### Kronisk nyresvigt

Epoetin alfa er blevet undersøgt i kliniske studier hos voksne anæmiske CRF-patienter, herunder patienter i hæmodialyse og prædialyse-patienter, til at behandle anæmi og vedligeholde hæmatokrit i det anbefalede koncentrationsinterval fra 30-36%.

I kliniske studier responderede ca. 95% af alle patienter med en klinisk signifikant stigning i hæmatokrit ved initialdoser på 50 til 150 IE/kg tre gange ugentligt. Efter ca. to måneders behandling var alle patienter praktisk talt transfusionsafhængige. Når målet for hæmatokrit var opnået, blev vedligeholdelsesdosis fastlagt individuelt for hver patient.

I de tre største kliniske studier, der blev udført hos voksne patienter i dialyse, var den mediane vedligeholdelsesdosis, der var nødvendig for at opretholde hæmatokrit fra 30-36%, ca. 75 IE/kg 3 gange ugentligt.

I et dobbeltblindet, placebokontrolleret multicenterstudie af livskvalitet hos CRF-patienter i hæmodialyse blev der vist klinisk og statistisk signifikant forbedring hos patienter i behandling med epoetin alfa, sammenlignet med placebo-gruppen, ved måling af træthed, fysiske symptomer, sociale relationer og depression (spørgeskema for nyresygdom) efter seks måneders behandling. Patienter fra epoetin alfa-gruppen indgik også i et åbent forlængelsesstudie, som påviste forbedringer i deres livskvalitet, der blev opretholdt i yderligere 12 måneder.

##### Voksne patienter med nyreinsufficiens, der endnu ikke er i dialyse

I kliniske studier udført hos patienter med CRF, der ikke var i dialyse, og som blev behandlet med epoetin alfa, var den gennemsnitlige behandlingsvarighed næsten fem måneder. Disse patienter responderede på behandling med epoetin alfa på samme måde, som blev observeret hos patienter i dialyse. Patienter med CRF, der ikke var i dialyse, udviste en dosisafhængig og vedvarende stigning i hæmatokrit, når epoetin alfa blev administreret enten intravenøst eller subkutant. Sammenlignelige

hæmatokritstigninger blev observeret for de 2 administrationsveje. Desuden er det vist, at epoetin alfa i doser på 75 til 150 IE/kg ugentligt opretholder hæmatokritniveauer på 36 til 38% i op til seks måneder.

I 2 studier med forlænget intervaldosering af epoetin alfa (3 gange ugentligt, én gang ugentligt, én gang hver anden uge og én gang hver 4. uge) opretholdt nogle patienter ikke tilstrækkelige hæmoglobinniveauer ved længere doseringsintervaller og nåede protokoldefinerede tilbagetrækningskriterier for hæmoglobin (0% i gruppen med dosering én gang ugentligt, 3,7% i gruppen med dosering én gang hver anden uge og 3,3% i gruppe med dosering én gang hver 4. uge).

Et randomiseret, prospektivt studie evaluerede 1 432 anæmiske patienter med kronisk nyresvigt, der ikke var i dialyse. Patienter fik tildelt behandling med epoetin alfa med et mål for hæmoglobinniveau på 13,5 g/dl (højere end den anbefalede hæmoglobinkoncentration) eller 11,3 g/dl. En væsentlig kardiovaskulær hændelse (død, myokardieinfarkt, apopleksi eller indlæggelse for kongestiv hjertesvigt) opstod blandt 125 (18%) af de 715 patienter i gruppen med højt hæmoglobin sammenlignet med 97 (14%) blandt de 717 patienter i gruppen med lavt hæmoglobin (hazard ratio [HR] 1,3; 95% CI: 1,0; 1,7,  $p = 0,03$ ).

Poolede post-hoc-analyser af kliniske studier med ESA'er er blevet udført hos patienter med kronisk nyreinsufficiens (i dialyse, ikke i dialyse, hos patienter med og uden diabetes). Uafhængigt af status for diabetes og dialyse er der en tendens til højere risikoestimer for mortalitet af alle årsager samt for kardiovaskulære og cerebrovaskulære hændelser ved højere kumulative ESA-doser (se pkt. 4.2 og pkt. 4.4).

#### Behandling af patienter med kemoterapi-induceret anæmi

Epoetin alfa er blevet undersøgt i kliniske studier hos voksne anæmiske cancerpatienter med lymfoide og solide tumorer og hos patienter i behandling med forskellige kemoterapiregimer, herunder platin- og ikke-platinholdige behandlingsprogrammer. Disse studier viste, at epoetin alfa, der administreres 3 gange ugentligt og én gang ugentligt, øger hæmoglobin og reducerer behovet for transfusioner efter den første måneds behandling hos anæmiske cancerpatienter. I nogle studier blev den dobbeltblinde fase efterfulgt af en åben fase, hvor alle patienter fik epoetin alfa, og det blev observeret, at virkningen blev opretholdt.

Tilgængelige data tyder på, at patienter med hæmatologiske maligniteter og solide tumorer responderer ækvivalent på behandling med epoetin alfa, og at patienter med eller uden tumorinfiltration af knoglemarven responderer ækvivalent på behandling med epoetin alfa. En sammenlignelig intensitet af kemoterapibehandlingen i grupperne med epoetin alfa og placebo i kemoterapistudier blev vist ved et sammenligneligt areal under neutrofil-tid-kurven hos patienter i behandling med epoetin alfa og patienter i placebogruppen samt ved en sammenlignelig andel af patienter i epoetin alfa-gruppen og placebogruppen, hvor det absolutte neutrofiltal faldt til under 1 000 og 500 celler/ $\mu$ l.

I et prospektivt, randomiseret, dobbeltblindt, placebokontrolleret studie med 375 anæmiske patienter med forskellige non-myeloide maligniteter, der var i behandling med ikke-platinholdig kemoterapi, sås en signifikant reduktion af anæmi-relaterede følger (f.eks. træthed, nedsat energi og nedsat aktivitet) målt efter følgende klassificering: Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia (FACT-An) general scale, FACT-An fatigue scale, og Cancer Linear Analogue Scale (CLAS). To andre, mindre, randomiserede placebokontrollerede studier viste ingen signifikant forbedring i livskvalitetsparametrene på skalaerne EORTC-QLQ-C30 og CLAS.

Overlevelse og tumorprogression er undersøgt i fem store kontrollerede studier med i alt 2 833 patienter, hvoraf fire var dobbeltblinde placebokontrollerede studier og et var et åbent studie. Studierne rekrutterede enten patienter, som var i behandling med kemoterapi (to studier) eller benyttede patientpopulationer, hvor ESA'er ikke er indiceret: anæmi hos patienter med cancer, som ikke fik kemoterapi, og hoved- og halscancer hos patienter, som fik strålebehandling. Det ønskede hæmoglobinkoncentration i to studier var  $> 13$  g/dl (8,1 mmol/l), og i de øvrige tre studier var den 12 til 14 g/dl (7,5 til 8,7 mmol/l). I det åbne studie var der ingen forskel i den samlede overlevelse på patienter behandlet med rekombinant humant erythropoietin og kontrolgruppen. I de fire

placebokontrollerede studier lå hazard ratio'erne for samlet overlevelse imellem 1,25 og 2,47 til kontrolgruppens fordel. Disse studier har vist en vedvarende uforklarlig statistisk signifikant overdødelighed hos patienter, som har anæmi i forbindelse med forskellige almindelige cancertyper, og som fik rekombinant humant erythropoietin sammenlignet med kontrolgrupper. Den samlede overlevelseshastighed i studierne kunne ikke forklares tilfredsstillende med forskellen i incidens af trombose og relaterede komplikationer imellem dem, som fik rekombinant humant erythropoietin og dem i kontrolgruppen.

Der er også foretaget en dataanalyse på patientniveau af mere end 13 900 cancerpatienter (kemo-, radio-, kemoradio- eller ingen terapi), som deltog i 53 kontrollerede kliniske studier, omfattende flere epoetiner. En metaanalyse af data for samlet overlevelse gav et estimat af hazard ratio på 1,06 til fordel for kontrolgruppen (95% konfidensinterval: 1,00, 1,12; 53 studier og 13 933 patienter); for de cancerpatienter, der fik kemoterapi, var hazard ratio for samlet overlevelse 1,04 (95% konfidensinterval: 0,97, 1,11; 38 studier og 10 441 patienter). Metaanalyser indikerer også konsekvent en signifikant forøget relativ risiko for tromboemboliske hændelser hos cancerpatienter, der får rekombinant humant erythropoietin (se pkt. 4.4).

Der blev udført et randomiseret, åbent multicenterstudie med 2 098 anæmiske kvinder med metastatisk brystcancer, der fik førstelinje eller andenlinje kemoterapi. Dette var et non-inferioritetsstudie, der var designet til at udelukke en 15% risikostigning i tumorprogression eller død med epoetin alfa plus standardbehandling sammenlignet med standardbehandling alene. På skæringstidspunktet for de kliniske data var den mediane progressionsfri overlevelse (PFS) pr. investigatorvurdering af sygdomsprogressionen 7,4 måneder i hver gruppe (HR 1,09, 95% KI: 0,99, 1,20), hvilket angiver, at studiets mål ikke blev opfyldt. Signifikant færre patienter fik blodtransfusioner med røde blodlegemer i epoetin alfa plus standardbehandlingsgruppen (5,8% versus 11,4%); men signifikant flere patienter oplevede trombotiske vaskulære hændelser i epoetin alfa plus standardbehandlingsgruppen (2,8% versus 1,4%). Ved den endelige analyse var der blevet indberettet 1 653 dødsfald. Den samlede middelloverlevelse i epoetin alfa plus standardbehandlingsgruppen var 17,8 måneder sammenlignet med 18,0 måneder i den rene standardbehandlingsgruppe (HR 1,07, 95% KI: 0,97, 1,18). Mediantiden til progression (TTP) pr. investigatorvurdering af progredieret sygdom (PD) var 7,5 måneder i epoetin alfa plus standardbehandlingsgruppen og 7,5 måneder i standardbehandlingsgruppen (HR 1,099, 95% KI: 0,998, 1,210). Den mediane TTP baseret på IRC-bestemt PD var 8,0 måneder i epoetin alfa plus standardbehandlingsgruppen og 8,3 måneder i standardbehandlingsgruppen (HR 1,033, 95% KI: 0,924, 1,156).

#### Autologt prædonationsprogram

Virksomheden af epoetin alfa på at facilitere autolog bloddonation hos patienter med lav hæmatokrit ( $\leq 39\%$  og ingen underliggende anæmi på grund af jernmangel) med planlagt større ortopædkirurgi blev evalueret i et dobbeltblindet, placebokontrolleret studie med 204 patienter og i et enkeltblindet placebokontrolleret studie med 55 patienter.

I det dobbeltblindede studie blev patienterne behandlet med epoetin alfa 600 IE/kg eller placebo intravenøst én gang dagligt hver 3. til 4. dag i løbet af 3 uger (i alt 6 doser). I gennemsnit var patienterne i behandling med epoetin alfa i stand til at deponere signifikant flere enheder blod (4,5 enheder) på forhånd end patienter i placebogruppen (3,0 enheder).

I det enkeltblindede studie blev patienterne behandlet med epoetin alfa 300 IE/kg eller 600 IE/kg eller placebo intravenøst én gang dagligt hver 3. til 4. dag i løbet af 3 uger (i alt 6 doser). Patienter i behandling med epoetin alfa var i stand til at deponere signifikant flere enheder blod (epoetin alfa 300 IE/kg = 4,4 enheder, epoetin alfa 600 IE/kg = 4,7 enheder) end patienter i placebogruppen (2,9 enheder).

Behandling med epoetin alfa reducerede risikoen for eksponering for allogent blod med 50% sammenlignet med patienter, der ikke fik epoetin alfa.

#### Større elektiv ortopædkirurgisk operation

Virkningen af epoetin alfa (300 IE/kg eller 100 IE/kg) på at blive udsat for en allogen blodtransfusion er blevet evalueret i et placebokontrolleret, dobbeltblindet klinisk studie hos voksne patienter uden jernmangel, som var planlagt til en større elektiv ortopædkirurgisk operation af hofte eller knæ. Epoetin alfa blev administreret subkutan i 10 dage før operationen, på operationsdagen og i fire dage efter operationen. Patienterne blev stratificeret i henhold til deres hæmoglobin ved *baseline* ( $\leq 10$  g/dl,  $> 10$  til  $\leq 13$  g/dl og  $> 13$  g/dl).

Epoetin alfa 300 IE/kg reducerede risikoen for allogen transfusion hos patienter med hæmoglobin før behandling på  $> 10$  til  $\leq 13$  g/dl. 16% af patienterne på epoetin alfa 300 IE/kg, 23% af patienterne på epoetin alfa 100 IE/kg og 45% af patienterne på placebo havde behov for transfusion.

Et åbent studie med parallelle grupper af voksne personer uden jernmangel med hæmoglobin før behandling på  $\geq 10$  til  $\leq 13$  g/dl med planlagt større ortopædkirurgisk operation af hofte eller knæ sammenlignede epoetin alfa 300 IE/kg subkutan dagligt i 10 dage før operationen, på operationsdagen og i fire dage efter operationen med epoetin alfa 600 IE/kg subkutan én gang ugentligt i 3 uger før operationen og på operationsdagen.

Fra præbehandling til prækirurgi var den gennemsnitlige hæmoglobinstigning i gruppen med 600 IE/kg ugentligt (1,44 g/dl) dobbelt så stor som den observerede stigning i gruppen med 300 IE/kg dagligt (0,73 g/dl). De gennemsnitlige hæmoglobinniveauer var sammenlignelige i de to behandlingsgrupper i hele perioden efter operationen.

Det erythropoietiske respons, der blev observeret i de 2 behandlingsgrupper, førte til sammenlignelige transfusionshyppigheder (16% i gruppen med 600 IE/kg ugentligt og 20% i gruppen med 300 IE/kg dagligt).

#### Behandling af voksne patienter med MDS med lav eller intermediær risiko 1

I et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret multicenterstudie evalueredes effektiviteten og sikkerheden af epoetin alfa hos voksne forsøgspersoner med MDS med lav eller intermediær risiko 1.

Forsøgspersonerne blev stratificeret ud fra serumkoncentration af erythropoietin (sEPO) og forudgående transfusionsstatus ved screening. Nøglekarakteristika ved baseline for stratummet  $< 200$  mE/ml er vist i nedenstående tabel.

**Karakteristika ved baseline for forsøgspersoner med sEPO < 200 mE/ml ved screening**

		Randomiseret	
I alt (N) <sup>b</sup>		Epoetin alfa	Placebo
		85 <sup>a</sup>	45
Screening for sEPO < 200 mE/ml (N)		71	39
Hæmoglobin (g/l)			
N		71	39
	Middel	92,1 (8,57)	92,1 (8,51)
	Median	94,0	96,0
	Interval	(71, 109)	(69, 105)
	95% CI for middel	(90,1, 94,1)	(89,3, 94,9)
Tidligere transfusioner			
N		71	39
Ja		31 (43,7%)	17 (43,6%)
	≤ 2 enheder røde blodlegemer	16 (51,6%)	9 (52,9%)
	> 2 og ≤ 4 enheder røde blodlegemer	14 (45,2%)	8 (47,1%)
	> 4 enheder røde blodlegemer	1 (3,2%)	0
Nej		40 (56,3%)	22 (56,4%)

<sup>a</sup> én forsøgsperson havde ingen sEPO-data

<sup>b</sup> i stratummet med ≥ 200 mE/ml var der 13 forsøgspersoner i epoetin alfa-gruppen og 6 forsøgspersoner i placebogruppen

Erythroid-respons blev defineret i henhold til IWG's (International Working Group) kriterier fra 2006 som en hæmoglobinstigning ≥ 1,5 g/dl fra baseline eller en reduktion i transfunderede enheder af røde blodlegemer med et absolut antal på mindst 4 enheder hver 8. uge sammenlignet med de 8 uger før baseline, og en responsvarighed på mindst 8 uger.

Erythroid-respons i de første 24 uger af studiet blev påvist hos 27/85 (31,8%) af forsøgspersonerne i epoetin alfa-gruppen sammenlignet med 2/45 (4,4%) af patienterne i placebogruppen ( $p < 0,001$ ). Alle de responderende forsøgspersoner var i stratummet med sEPO < 200 mE/ml under screening. I dette stratum viste 20/40 (50%) forsøgspersoner uden forudgående transfusioner erythroid-respons i de første 24 uger sammenlignet med 7/31 (22,6%) forsøgspersoner med forudgående transfusioner (to forsøgspersoner med forudgående transfusion nåede primært endepunkt baseret på reduktion i transfunderede enheder af røde blodlegemer med et absolut antal på mindst 4 enheder hver 8. uge sammenlignet med de 8 uger før baseline).

Mediantid fra baseline til første transfusion var statistisk signifikant længere i epoetin alfa-gruppen sammenlignet med placebo (49 versus 37 dage,  $p = 0,046$ ). Efter 4 ugers behandling blev tiden til første transfusion yderligere forøget i epoetin alfa-gruppen (142 versus 50 dage,  $p = 0,007$ ). Procentdelen af forsøgspersoner, der blev transfunderet i epoetin alfa-gruppen, faldt fra 51,8% i de 8 uger før baseline til 24,7% mellem uge 16 og 24 sammenlignet med placebogruppen, som havde en stigning i transfusionshastigheden fra 48,9% til 54,1% i løbet af de samme perioder.

### Pædiatrisk population

#### Kronisk nyresvigt

Epoetin alfa blev evalueret i et åbent, ikke randomiseret, 52-ugers klinisk studie med åbent doseringsinterval hos pædiatriske CRF-patienter i hæmodialyse. Medianalderen for patienterne i studiet var 11,6 år (interval fra 0,5-20,1 år).

Epoetin alfa blev administreret som 75 IE/kg/uge intravenøst i 2 eller 3 delte doser efter dialyse, titreret med 75 IE/kg/uge med intervaller på 4 uger (op til maksimalt 300 IE/kg/uge), for at opnå en hæmoglobinstigning på 1 g/dl/måned. Det ønskede koncentrationsinterval for hæmoglobin var 9,6 til 11,2 g/dl. 81% af patienter opnåede hæmoglobinkoncentrationen. Mediantiden til målet var 11 uger,

og den mediane dosis ved målet var 150 IE/kg/uge. Ud af de patienter, der nåede målet, havde 90% et program med dosering 3 gange om ugen.

Efter 52 uger var 57% af patienterne stadig i studiet, og de fik en mediandosis på 200 IE/kg/uge.

Kliniske data med subkutan administration hos børn er begrænsede. I 5 små, åbne ukontrollerede studier (antal af patienter lå fra 9-22, total N = 72) blev epoetin alfa administreret subkutan hos børn med startdoser på 100 IE/kg/uge til 150 IE/kg/uge med mulighed for at øge dosis til 300 IE/kg/uge. I disse studier var de fleste prædialysepatienter (N = 44), 27 patienter var i peritonealdialyse og 2 var i hæmodialyse i alderen fra 4 måneder til 17 år. Generelt har disse studier metodologiske begrænsninger, men behandlingen blev forbundet med positive tendenser mod højere hæmoglobinniveauer. Der blev ikke indberettet nogen uventede bivirkninger (se pkt. 4.2).

### Kemoterapi-induceret anæmi

Epoetin alfa 600 IE/kg (administreret intravenøst eller subkutan en gang ugentligt) er blevet evalueret i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret 16-ugers studie og i et randomiseret, kontrolleret, åbent 20-ugers studie med anæmiske, pædiatriske patienter, der fik myelosuppressiv kemoterapi til behandlingen af forskellige non-myeloide maligniteter.

I 16-ugers studiet (n = 222) var der i epoetin alfa-behandlede patienter ingen statistisk signifikant virkning på patientindberettede eller forældreindberettede scorer i Paediatric Quality of Life Inventory eller Cancer Module sammenlignet med placebo (primært virkningsendepunkt). Endvidere var der ingen statistisk forskel mellem proportionen af patienter, der havde brug for blodtransfusioner med røde blodlegemer i epoetin alfa-gruppen og placebogruppen.

I 20-ugers studiet (n = 225) blev der ikke observeret nogen signifikant forskel i det primære virkningsendepunkt, dvs. proportionen af patienter, der havde brug for blodtransfusion med røde blodlegemer efter dag 28 (62% af epoetin alfa-patienter sammenlignet med 69% af patienterne i standardbehandling).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

### Absorption

Efter subkutan injektion nås maksimum for serum-epoetin alfa 12-18 timer efter dosering. Der var ingen akkumulation efter administration af gentagne doser på 600 IE/kg subkutan ugentligt.

Den absolutte biotilgængelighed af subkutan injiceret epoetin alfa er ca. 20% hos raske personer.

### Fordeling

Det gennemsnitlige fordelingsvolumen var 49,3 ml/kg efter intravenøse doser på 50 og 100 IE/kg hos raske personer. Efter intravenøs administration af epoetin alfa til personer med kronisk nyresvigt var fordelingsvolumenet i intervallet fra hhv. 57-107 ml/kg efter en enkelt dosis (12 IE/kg) til 42-64 ml/kg efter flere doser (48-192 IE/kg). Fordelingsvolumenet er således lidt større end plasmavolumenet.

### Elimination

Halveringstiden af epoetin alfa efter gentagne intravenøse doser er ca. 4 timer hos raske personer. Halveringstiden efter subkutan indgift er beregnet til at være ca. 24 timer hos raske personer.

Den gennemsnitlige CL/F (oral clearance) for behandlingsprogrammerne med 150 IE/kg 3 gange ugentligt og 40 000 IE én gang ugentligt hos raske personer var hhv. 31,2 og 12,6 ml/t/kg. Den gennemsnitlige CL/F for behandlingsprogrammerne med 150 IE/kg 3 gange ugentligt og 40 000 IE én gang ugentligt hos anæmiske personer med cancer var hhv. 45,8 og 11,3 ml/t/kg. Hos de fleste anæmiske personer med cancer, der fik cyklisk kemoterapi, var CL/F lavere efter subkutane doser med 40 000 IE én gang ugentligt og 150 IE/kg 3 gange ugentligt sammenlignet med værdierne hos raske personer.



### Linearitet/non-linearitet

Hos raske personer blev der observeret en dosisproportional stigning i serumkoncentrationen af epoetin alfa efter intravenøs administration af 150 og 300 IE/kg 3 gange ugentligt. Administration af enkeltdoser på 300-2 400 IE/kg subkutant epoetin alfa medførte et lineært forhold mellem gennemsnitlig  $C_{\max}$  og dosis og mellem gennemsnitlig AUC og dosis. Der blev bemærket et inverst forhold mellem den tilsyneladende clearance og dosis hos raske personer.

I studier, der undersøgte en forlængelse af doseringsintervallet (40 000 IE én gang ugentligt og 80 000, 100 000 og 120 000 IE hver anden uge), blev der observeret et lineært, men ikke dosisproportionalt forhold mellem gennemsnitlig  $C_{\max}$  og dosis og mellem gennemsnitlig AUC og dosis ved steady state.

### Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Uafhængigt af administrationsvejen udviser epoetin alfa en dosisrelateret virkning på hæmatologiske parametre.

### Pædiatrisk population

En halveringstid på ca. 6,2-8,7 timer er blevet rapporteret hos pædiatriske personer med kronisk nyresvigt efter gentagne intravenøse doser af epoetin alfa. Den farmakokinetiske profil for epoetin alfa hos børn og unge synes at være sammenlignelig med profilen hos voksne.

Farmakokinetiske data hos nyfødte er begrænsede.

Et studie med 7 for tidligt fødte nyfødte med lav fødselsvægt og 10 raske voksne, der fik erythropoietin intravenøst indikerede, at fordelingsvolumen var ca. 1,5 til 2 gange højere hos de for tidligt fødte nyfødte end hos de raske voksne, og clearance var ca. 3 gange højere hos de for tidligt fødte nyfødte end hos de raske voksne.

### Nedsat nyrefunktion

Hos patienter med kronisk nyresvigt er halveringstiden for intravenøst administreret epoetin alfa en smule forlænget, ca. 5 timer, sammenlignet med raske personer.

## **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

I toksikologiske studier med gentagne doser med hunde og rotter, men ikke med aber, var behandlingen med epoetin alfa forbundet med subklinisk knoglemarvsfibrose. Knoglemarvsfibrose er en kendt komplikation ved kronisk nyreinsufficiens hos mennesker, der kan relateres til sekundær hyperparathyroidisme eller ukendte faktorer. I et studie med hæmodialysepatienter, der blev behandlet med epoetin alfa i tre år, var forekomsten af knoglemarvsfibrose ikke højere end hos kontrolgruppens dialysepatienter, der ikke blev behandlet med epoetin alfa.

Epoetin alfa inducerer ikke bakteriel genmutation (Ames-test), kromosomafvigelse i pattedyrsceller, mikronuklei hos mus eller genmutation ved HGPRT-locus.

Der er ikke udført langtids-karcinogenicitetsstudier. Modstridende rapporter i litteraturen, baseret på *in vitro*-fund fra humane tumorprøver, tyder på, at erythropoietiner kan spille en rolle som tumorproliferatorer. Det vides ikke med sikkerhed, om dette har klinisk betydning.

I cellekulturer af humane knoglemarvsceller stimulerer epoetin alfa specifikt erythropoiese, og det påvirker ikke leukopoiese. Cytotoksiske virkninger af epoetin alfa på knoglemarvsceller kunne ikke detekteres.

I dyrestudier er det påvist, at epoetin alfa nedsætter fostervægten, forsinker knogledannelsen og øger fostermortaliteten, når det gives i ugentlige doser på ca. 20 gange den anbefalede ugentlige dosis til mennesker. Disse ændringer fortolkes som sekundære til moderens nedsatte vægtøgning, og betydningen for mennesker er ukendt ved terapeutiske dosisniveauer.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpstoffer**

Natriumdihydrogenphosphatdihydrat  
Dinatriumphosphatdihydrat  
Natriumchlorid  
Glycin  
Polysorbat 80  
Vand til injektionsvæsker  
Saltsyre (til justering af pH-værdien)  
Natriumhydroxid (til justering af pH-værdien)

### **6.2 Uforligeligheder**

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

### **6.3 Opbevaringstid**

2 år

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i køleskab og transporteres nedkølet (2 °C – 8 °C). Dette temperaturinterval skal opretholdes nøje indtil patientadministration.  
I forbindelse med ambulant anvendelse kan præparatet tages ud af køleskabet og opbevares ved en temperatur på ikke over 25 °C i maksimalt 3 dage. Hvis præparatet ikke er blevet anvendt ved slutningen af denne periode, skal det bortskaffes.

Må ikke nedfryses eller omrystes.  
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Fyldte sprøjter (type I-glas), med eller uden kanylebeskytter, med stempelprop (teflonbelagt gummi), forseglet i en blisterpakning.

Epoetin alfa HEXAL 1 000 IE/0,5 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte  
Hver fyldt sprøjte indeholder 0,5 ml injektionsvæske.  
Pakke med 1 eller 6 sprøjter.

Epoetin alfa HEXAL 2 000 IE/1 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte  
Hver fyldt sprøjte indeholder 1 ml injektionsvæske.  
Pakke med 1 eller 6 sprøjter.

Epoetin alfa HEXAL 3 000 IE/0,3 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte  
Hver fyldt sprøjte indeholder 0,3 ml injektionsvæske.  
Pakke med 1 eller 6 sprøjter.

Epoetin alfa HEXAL 4 000 IE/0,4 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte  
Hver fyldt sprøjte indeholder 0,4 ml injektionsvæske.  
Pakke med 1 eller 6 sprøjter.

Epoetin alfa HEXAL 5 000 IE/0,5 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte  
Hver fyldt sprøjte indeholder 0,5 ml injektionsvæske.  
Pakke med 1 eller 6 sprøjter.

Epoetin alfa HEXAL 6 000 IE/0,6 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte  
Hver fyldt sprøjte indeholder 0,6 ml injektionsvæske.  
Pakke med 1 eller 6 sprøjter.

Epoetin alfa HEXAL 7 000 IE/0,7 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte  
Hver fyldt sprøjte indeholder 0,7 ml injektionsvæske.  
Pakke med 1 eller 6 sprøjter.

Epoetin alfa HEXAL 8 000 IE/0,8 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte  
Hver fyldt sprøjte indeholder 0,8 ml injektionsvæske.  
Pakke med 1 eller 6 sprøjter.

Epoetin alfa HEXAL 9 000 IE/0,9 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte  
Hver fyldt sprøjte indeholder 0,9 ml injektionsvæske.  
Pakke med 1 eller 6 sprøjter.

Epoetin alfa HEXAL 10 000 IE/1 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte  
Hver fyldt sprøjte indeholder 1 ml injektionsvæske.  
Pakke med 1 eller 6 sprøjter.

Epoetin alfa HEXAL 20 000 IE/0,5 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte  
Hver fyldt sprøjte indeholder 0,5 ml injektionsvæske.  
Pakke med 1, 4 eller 6 sprøjter.

Epoetin alfa HEXAL 30 000 IE/0,75 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte  
Hver fyldt sprøjte indeholder 0,75 ml injektionsvæske.  
Pakke med 1, 4 eller 6 sprøjter.

Epoetin alfa HEXAL 40 000 IE/1 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte  
Hver fyldt sprøjte indeholder 1 ml injektionsvæske.  
Pakke med 1, 4 eller 6 sprøjter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

## **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Epoetin alfa HEXAL må ikke bruges og skal bortskaffes,

- hvis væsken er farvet eller du kan se, at der flyder partikler rundt i den,
- hvis forseglingen er brudt,
- hvis du ved eller tror den utilsigtet har været nedfrosset eller
- hvis køleskabet har svigtet.

De fyldte sprøjter er klar til brug (se pkt. 4.2). Den fyldte sprøjte må ikke rystes. Sprøjterne er påtrykt delestreger, som gør det muligt at udtage en del af indholdet. Hver delestreg svarer til 0,1 ml. Dette præparat er kun til engangsbrug. Tag kun en dosis fra hver sprøjte, og fjern den overflødige mængde opløsning før injektion.

### Brug af den fyldte sprøjte med kanylebeskytter

Kanylebeskytteren dækker kanylen efter injektion for at forhindre skader med nålestik. Det påvirker ikke sprøjtens normale funktion. Tryk stemplet langsomt og jævnt i bund til hele dosis er givet, og stemplet ikke kan trykkes længere ned. Mens trykket bevares på stemplet, fjernes sprøjten fra patienten. Kanylebeskytteren dækker kanylen, når stemplet slippes.

### Brug af den fyldte sprøjte uden kanylebeskytter

Administrer doser ifølge standardprotokollen.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Hexal AG  
Industriestr. 25  
83607 Holzkirchen  
Tyskland

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

Epoetin alfa HEXAL 1 000 IE/0,5 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte  
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 IE/1 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte  
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 IE/0,3 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte  
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 IE/0,4 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte  
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 IE/0,5 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte  
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 IE/0,6 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte  
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 IE/0,7 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte  
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 IE/0,8 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte  
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 IE/0,9 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte  
EU/1/07/411/019  
EU/1/07/411/020  
EU/1/07/411/043  
EU/1/07/411/044

Epoetin alfa HEXAL 10 000 IE/1 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte  
EU/1/07/411/015  
EU/1/07/411/016  
EU/1/07/411/045  
EU/1/07/411/046

Epoetin alfa HEXAL 20 000 IE/0,5 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte  
EU/1/07/411/021  
EU/1/07/411/022  
EU/1/07/411/047  
EU/1/07/411/053  
EU/1/07/411/048

Epoetin alfa HEXAL 30 000 IE/0,75 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte  
EU/1/07/411/023  
EU/1/07/411/024  
EU/1/07/411/049  
EU/1/07/411/054  
EU/1/07/411/050

Epoetin alfa HEXAL 40 000 IE/1 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte  
EU/1/07/411/025  
EU/1/07/411/026  
EU/1/07/411/051  
EU/1/07/411/055  
EU/1/07/411/052

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 28. august 2007  
Dato for seneste fornyelse: 18. juni 2012

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagents hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAG II**

- A.    FREMSTILLERE AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG  
FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B.    BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE  
UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C.    ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR  
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D.    BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER  
OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

**A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC  
Kolodvorska cesta 27  
1234 Menges  
Slovenien

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Sandoz GmbH  
Biochemiestr. 10  
6336 Langkampfen  
Østrig

**B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

**C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside. <http://www.ema.europa.eu>.

**D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**



## **A. ETIKETTERING**

## **MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

### **YDRE KARTON**

#### **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Epoetin alfa HEXAL 1 000 IE/0,5 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte  
Epoetin alfa HEXAL 1 000 IU/0,5 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte

epoetin alfa

#### **2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

1 fyldt sprøjte med 0,5 ml indeholder 1 000 internationale enheder (IE), svarende til 8,4 mikrogram epoetin alfa.

1 fyldt sprøjte med 0,5 ml indeholder 1 000 internationale enheder (IU), svarende til 8,4 mikrogram epoetin alfa.

#### **3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpesoffer: natriumdihydrogenphosphatdihydrat, dinatriumphosphatdihydrat, natriumchlorid, glycin, polysorbat 80, saltsyre, natriumhydroxid og vand til injektionsvæsker.  
Se indlægssedlen for yderligere information.

#### **4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injektionsvæske, opløsning

1 fyldt sprøjte med 0,5 ml

6 fyldte sprøjter med 0,5 ml

1 fyldt sprøjte med 0,5 ml med kanylebeskyttelse

6 fyldte sprøjter med 0,5 ml med kanylebeskyttelse

#### **5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Til subkutan og intravenøs anvendelse.  
Læs indlægssedlen inden brug.  
Må ikke rystes.

#### **6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

#### **7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab og transporteres nedkølet.  
Må ikke nedfryses.

Opbevar den fyldte sprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.  
Opbevar de fyldte sprøjter i den ydre karton for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Hexal AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen, Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Epoetin alfa HEXAL 1 000 IE/0,5 ml  
Epoetin alfa HEXAL 1 000 IU/0,5 ml

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

<b>18.    ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA</b>
---

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER****ETIKET/SPRØJTE****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Epoetin alfa HEXAL 1 000 IE/0,5 ml injektionsvæske

Epoetin alfa HEXAL 1 000 IU/0,5 ml injektionsvæske

epoetin alfa

i.v./s.c.

**2. ADMINISTRATIONSMETODE****3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER****6. ANDET**

## **MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

### **YDRE KARTON**

#### **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Epoetin alfa HEXAL 2 000 IE/1 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte  
Epoetin alfa HEXAL 2 000 IU/1 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte

epoetin alfa

#### **2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

1 fyldt sprøjte med 1 ml indeholder 2 000 internationale enheder (IE), svarende til 16,8 mikrogram epoetin alfa.

1 fyldt sprøjte med 1 ml indeholder 2 000 internationale enheder (IU), svarende til 16,8 mikrogram epoetin alfa.

#### **3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpesoffer: natriumdihydrogenphosphatdihydrat, dinatriumphosphatdihydrat, natriumchlorid, glycin, polysorbat 80, saltsyre, natriumhydroxid og vand til injektionsvæsker.  
Se indlægssedlen for yderligere information.

#### **4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injektionsvæske, opløsning

1 fyldt sprøjte med 1 ml

6 fyldte sprøjter med 1 ml

1 fyldt sprøjte med 1 ml med kanylebeskyttelse

6 fyldte sprøjter med 1 ml med kanylebeskyttelse

#### **5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Til subkutan og intravenøs anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

Må ikke rystes.

#### **6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

#### **7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab og transporteres nedkølet.  
Må ikke nedfryses.

Opbevar den fyldte sprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.  
Opbevar de fyldte sprøjter i den ydre karton for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Hexal AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen, Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Epoetin alfa HEXAL 2 000 IE/1 ml  
Epoetin alfa HEXAL 2 000 IU/1 ml

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

<b>18.    ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA</b>
---

PC  
SN  
NN



**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER****ETIKET/SPRØJTE****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Epoetin alfa HEXAL 2 000 IE/1 ml injektionsvæske

Epoetin alfa HEXAL 2 000 IU/1 ml injektionsvæske

epoetin alfa

i.v./s.c.

**2. ADMINISTRATIONSMETODE****3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER****6. ANDET**

## **MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

### **YDRE KARTON**

#### **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Epoetin alfa HEXAL 3 000 IE/0,3 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte  
Epoetin alfa HEXAL 3 000 IU/0,3 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte

epoetin alfa

#### **2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

1 fyldt sprøjte med 0,3 ml indeholder 3 000 internationale enheder (IE), svarende til 25,2 mikrogram epoetin alfa.

1 fyldt sprøjte med 0,3 ml indeholder 3 000 internationale enheder (IU), svarende til 25,2 mikrogram epoetin alfa.

#### **3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpesoffer: natriumdihydrogenphosphatdihydrat, dinatriumphosphatdihydrat, natriumchlorid, glycin, polysorbat 80, saltsyre, natriumhydroxid og vand til injektionsvæsker.  
Se indlægssedlen for yderligere information.

#### **4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injektionsvæske, opløsning

1 fyldt sprøjte med 0,3 ml

6 fyldte sprøjter med 0,3 ml

1 fyldt sprøjte med 0,3 ml med kanylebeskyttelse

6 fyldte sprøjter med 0,3 ml med kanylebeskyttelse

#### **5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Til subkutan og intravenøs anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

Må ikke rystes.

#### **6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

#### **7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab og transporteres nedkølet.  
Må ikke nedfryses.

Opbevar den fyldte sprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.  
Opbevar de fyldte sprøjter i den ydre karton for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Hexal AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen, Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Epoetin alfa HEXAL 3 000 IE/0,3 ml  
Epoetin alfa HEXAL 3 000 IU/0,3 ml

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

<b>18.    ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA</b>
---

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER****ETIKET/SPRØJTE****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Epoetin alfa HEXAL 3 000 IE/0,3 ml injektionsvæske

Epoetin alfa HEXAL 3 000 IU/0,3 ml injektionsvæske

epoetin alfa

i.v./s.c.

**2. ADMINISTRATIONSMETODE****3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER****6. ANDET**

## **MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

### **YDRE KARTON**

#### **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Epoetin alfa HEXAL 4 000 IE/0,4 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte  
Epoetin alfa HEXAL 4 000 IU/0,4 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte

epoetin alfa

#### **2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

1 fyldt sprøjte med 0,4 ml indeholder 4 000 internationale enheder (IE), svarende til 33,6 mikrogram epoetin alfa.

1 fyldt sprøjte med 0,4 ml indeholder 4 000 internationale enheder (IU), svarende til 33,6 mikrogram epoetin alfa.

#### **3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpesoffer: natriumdihydrogenphosphatdihydrat, dinatriumphosphatdihydrat, natriumchlorid, glycin, polysorbat 80, saltsyre, natriumhydroxid og vand til injektionsvæsker.  
Se indlægssedlen for yderligere information.

#### **4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injektionsvæske, opløsning

1 fyldt sprøjte med 0,4 ml

6 fyldte sprøjter med 0,4 ml

1 fyldt sprøjte med 0,4 ml med kanylebeskyttelse

6 fyldte sprøjter med 0,4 ml med kanylebeskyttelse

#### **5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Til subkutan og intravenøs anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

Må ikke rystes.

#### **6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

#### **7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab og transporteres nedkølet.  
Må ikke nedfryses.

Opbevar den fyldte sprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.  
Opbevar de fyldte sprøjter i den ydre karton for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Hexal AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen, Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Epoetin alfa HEXAL 4 000 IE/0,4 ml  
Epoetin alfa HEXAL 4 000 IU/0,4 ml

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

<b>18.    ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA</b>
---

PC  
SN  
NN



**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER****ETIKET/SPRØJTE****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Epoetin alfa HEXAL 4 000 IE/0,4 ml injektionsvæske  
Epoetin alfa HEXAL 4 000 IU/0,4 ml injektionsvæske

epoetin alfa  
i.v./s.c.

**2. ADMINISTRATIONSMETODE****3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER****6. ANDET**

## **MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

### **YDRE KARTON**

#### **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Epoetin alfa HEXAL 5 000 IE/0,5 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte  
Epoetin alfa HEXAL 5 000 IU/0,5 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte

epoetin alfa

#### **2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

1 fyldt sprøjte med 0,5 ml indeholder 5 000 internationale enheder (IE), svarende til 42,0 mikrogram epoetin alfa.

1 fyldt sprøjte med 0,5 ml indeholder 5 000 internationale enheder (IU), svarende til 42,0 mikrogram epoetin alfa.

#### **3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpesoffer: natriumdihydrogenphosphatdihydrat, dinatriumphosphatdihydrat, natriumchlorid, glycin, polysorbat 80, saltsyre, natriumhydroxid og vand til injektionsvæsker.  
Se indlægssedlen for yderligere information.

#### **4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injektionsvæske, opløsning

1 fyldt sprøjte med 0,5 ml

6 fyldte sprøjter med 0,5 ml

1 fyldt sprøjte med 0,5 ml med kanylebeskyttelse

6 fyldte sprøjter med 0,5 ml med kanylebeskyttelse

#### **5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Til subkutan og intravenøs anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

Må ikke rystes.

#### **6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

#### **7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab og transporteres nedkølet.  
Må ikke nedfryses.

Opbevar den fyldte sprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.  
Opbevar de fyldte sprøjter i den ydre karton for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Hexal AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen, Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Epoetin alfa HEXAL 5 000 IE/0,5 ml  
Epoetin alfa HEXAL 5 000 IU/0,5 ml

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

<b>18.    ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA</b>
---

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER****ETIKET/SPRØJTE****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Epoetin alfa HEXAL 5 000 IE/0,5 ml injektionsvæske

Epoetin alfa HEXAL 5 000 IU/0,5 ml injektionsvæske

epoetin alfa

i.v./s.c.

**2. ADMINISTRATIONSMETODE****3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER****6. ANDET**

## **MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

### **YDRE KARTON**

#### **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Epoetin alfa HEXAL 6 000 IE/0,6 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte  
Epoetin alfa HEXAL 6 000 IU/0,6 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte

epoetin alfa

#### **2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

1 fyldt sprøjte med 0,6 ml indeholder 6 000 internationale enheder (IE), svarende til 50,4 mikrogram epoetin alfa.

1 fyldt sprøjte med 0,6 ml indeholder 6 000 internationale enheder (IU), svarende til 50,4 mikrogram epoetin alfa.

#### **3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpemidler: natriumdihydrogenphosphatdihydrat, dinatriumphosphatdihydrat, natriumchlorid, glycin, polysorbat 80, saltsyre, natriumhydroxid og vand til injektionsvæsker.  
Se indlægssedlen for yderligere information.

#### **4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injektionsvæske, opløsning

1 fyldt sprøjte med 0,6 ml

6 fyldte sprøjter med 0,6 ml

1 fyldt sprøjte med 0,6 ml med kanylebeskyttelse

6 fyldte sprøjter med 0,6 ml med kanylebeskyttelse

#### **5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Til subkutan og intravenøs anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

Må ikke rystes.

#### **6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

#### **7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab og transporteres nedkølet.  
Må ikke nedfryses.

Opbevar den fyldte sprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.  
Opbevar de fyldte sprøjter i den ydre karton for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Hexal AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen, Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Epoetin alfa HEXAL 6 000 IE/0,6 ml  
Epoetin alfa HEXAL 6 000 IU/0,6 ml

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

<b>18.    ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA</b>
---

PC  
SN  
NN



**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER****ETIKET/SPRØJTE****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Epoetin alfa HEXAL 6 000 IE/0,6 ml injektionsvæske

Epoetin alfa HEXAL 6 000 IU/0,6 ml injektionsvæske

epoetin alfa

i.v./s.c.

**2. ADMINISTRATIONSMETODE****3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER****6. ANDET**

## **MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

### **YDRE KARTON**

#### **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Epoetin alfa HEXAL 7 000 IE/0,7 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte  
Epoetin alfa HEXAL 7 000 IU/0,7 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte

epoetin alfa

#### **2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

1 fyldt sprøjte med 0,7 ml indeholder 7 000 internationale enheder (IE), svarende til 58,8 mikrogram epoetin alfa.

1 fyldt sprøjte med 0,7 ml indeholder 7 000 internationale enheder (IU), svarende til 58,8 mikrogram epoetin alfa.

#### **3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpesoffer: natriumdihydrogenphosphatdihydrat, dinatriumphosphatdihydrat, natriumchlorid, glycin, polysorbat 80, saltsyre, natriumhydroxid og vand til injektionsvæsker.  
Se indlægssedlen for yderligere information.

#### **4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injektionsvæske, opløsning

1 fyldt sprøjte med 0,7 ml

6 fyldte sprøjter med 0,7 ml

1 fyldt sprøjte med 0,7 ml med kanylebeskyttelse

6 fyldte sprøjter med 0,7 ml med kanylebeskyttelse

#### **5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Til subkutan og intravenøs anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

Må ikke rystes.

#### **6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

#### **7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab og transporteres nedkølet.  
Må ikke nedfryses.

Opbevar den fyldte sprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.  
Opbevar de fyldte sprøjter i den ydre karton for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Hexal AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen, Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Epoetin alfa HEXAL 7 000 IE/0,7 ml  
Epoetin alfa HEXAL 7 000 IU/0,7 ml

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

<b>18.    ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA</b>
---

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER****ETIKET/SPRØJTE****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Epoetin alfa HEXAL 7 000 IE/0,7 ml injektionsvæske

Epoetin alfa HEXAL 7 000 IU/0,7 ml injektionsvæske

epoetin alfa

i.v./s.c.

**2. ADMINISTRATIONSMETODE****3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER****6. ANDET**

## **MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

### **YDRE KARTON**

#### **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Epoetin alfa HEXAL 8 000 IE/0,8 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte  
Epoetin alfa HEXAL 8 000 IU/0,8 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte

epoetin alfa

#### **2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

1 fyldt sprøjte med 0,8 ml indeholder 8 000 internationale enheder (IE), svarende til 67,2 mikrogram epoetin alfa.

1 fyldt sprøjte med 0,8 ml indeholder 8 000 internationale enheder (IU), svarende til 67,2 mikrogram epoetin alfa.

#### **3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpesoffer: natriumdihydrogenphosphatdihydrat, dinatriumphosphatdihydrat, natriumchlorid, glycin, polysorbat 80, saltsyre, natriumhydroxid og vand til injektionsvæsker.  
Se indlægssedlen for yderligere information.

#### **4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injektionsvæske, opløsning

1 fyldt sprøjte med 0,8 ml

6 fyldte sprøjter med 0,8 ml

1 fyldt sprøjte med 0,8 ml med kanylebeskyttelse

6 fyldte sprøjter med 0,8 ml med kanylebeskyttelse

#### **5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Til subkutan og intravenøs anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

Må ikke rystes.

#### **6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

#### **7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab og transporteres nedkølet.  
Må ikke nedfryses.

Opbevar den fyldte sprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.  
Opbevar de fyldte sprøjter i den ydre karton for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Hexal AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen, Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Epoetin alfa HEXAL 8 000 IE/0,8 ml  
Epoetin alfa HEXAL 8 000 IU/0,8 ml

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

<b>18.    ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA</b>
---

PC  
SN  
NN



**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER****ETIKET/SPRØJTE****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Epoetin alfa HEXAL 8 000 IE/0,8 ml injektionsvæske

Epoetin alfa HEXAL 8 000 IU/0,8 ml injektionsvæske

epoetin alfa

i.v./s.c.

**2. ADMINISTRATIONSMETODE****3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER****6. ANDET**

## **MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

### **YDRE KARTON**

#### **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Epoetin alfa HEXAL 9 000 IE/0,9 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte  
Epoetin alfa HEXAL 9 000 IU/0,9 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte

epoetin alfa

#### **2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

1 fyldt sprøjte med 0,9 ml indeholder 9 000 internationale enheder (IE), svarende til 75,6 mikrogram epoetin alfa.

1 fyldt sprøjte med 0,9 ml indeholder 9 000 internationale enheder (IU), svarende til 75,6 mikrogram epoetin alfa.

#### **3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpesoffer: natriumdihydrogenphosphatdihydrat, dinatriumphosphatdihydrat, natriumchlorid, glycin, polysorbat 80, saltsyre, natriumhydroxid og vand til injektionsvæsker.  
Se indlægssedlen for yderligere information.

#### **4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injektionsvæske, opløsning

1 fyldt sprøjte med 0,9 ml

6 fyldte sprøjter med 0,9 ml

1 fyldt sprøjte med 0,9 ml med kanylebeskyttelse

6 fyldte sprøjter med 0,9 ml med kanylebeskyttelse

#### **5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Til subkutan og intravenøs anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

Må ikke rystes.

#### **6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

#### **7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab og transporteres nedkølet.  
Må ikke nedfryses.

Opbevar den fyldte sprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.  
Opbevar de fyldte sprøjter i den ydre karton for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Hexal AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen, Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Epoetin alfa HEXAL 9 000 IE/0,9 ml  
Epoetin alfa HEXAL 9 000 IU/0,9 ml

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

<b>18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA</b>
--

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER****ETIKET/SPRØJTE****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Epoetin alfa HEXAL 9 000 IE/0,9 ml injektionsvæske

Epoetin alfa HEXAL 9 000 IU/0,9 ml injektionsvæske

epoetin alfa

i.v./s.c.

**2. ADMINISTRATIONSMETODE****3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER****6. ANDET**

## **MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

### **YDRE KARTON**

#### **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Epoetin alfa HEXAL 10 000 IE/1 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte  
Epoetin alfa HEXAL 10 000 IU/1 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte

epoetin alfa

#### **2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

1 fyldt sprøjte med 1 ml indeholder 10 000 internationale enheder (IE), svarende til 84,0 mikrogram epoetin alfa.

1 fyldt sprøjte med 1 ml indeholder 10 000 internationale enheder (IU), svarende til 84,0 mikrogram epoetin alfa.

#### **3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpesoffer: natriumdihydrogenphosphatdihydrat, dinatriumphosphatdihydrat, natriumchlorid, glycin, polysorbat 80, saltsyre, natriumhydroxid og vand til injektionsvæsker.  
Se indlægssedlen for yderligere information.

#### **4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injektionsvæske, opløsning

1 fyldt sprøjte med 1 ml

6 fyldte sprøjter med 1 ml

1 fyldt sprøjte med 1 ml med kanylebeskyttelse

6 fyldte sprøjter med 1 ml med kanylebeskyttelse

#### **5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Til subkutan og intravenøs anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

Må ikke rystes.

#### **6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

#### **7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab og transporteres nedkølet.  
Må ikke nedfryses.

Opbevar den fyldte sprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.  
Opbevar de fyldte sprøjter i den ydre karton for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Hexal AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen, Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Epoetin alfa HEXAL 10 000 IE/1 ml  
Epoetin alfa HEXAL 10 000 IU/1 ml

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

<b>18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA</b>
--

PC  
SN  
NN



**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER****ETIKET/SPRØJTE****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Epoetin alfa HEXAL 10 000 IE/1 ml injektionsvæske

Epoetin alfa HEXAL 10 000 IU/1 ml injektionsvæske

epoetin alfa

i.v./s.c.

**2. ADMINISTRATIONSMETODE****3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER****6. ANDET**

## **MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

### **YDRE KARTON**

#### **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Epoetin alfa HEXAL 20 000 IE/0,5 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte  
Epoetin alfa HEXAL 20 000 IU/0,5 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte

epoetin alfa

#### **2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

1 fyldt sprøjte med 0,5 ml indeholder 20 000 internationale enheder (IE), svarende til 168,0 mikrogram epoetin alfa.

1 fyldt sprøjte med 0,5 ml indeholder 20 000 internationale enheder (IU), svarende til 168,0 mikrogram epoetin alfa.

#### **3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpesoffer: natriumdihydrogenphosphatdihydrat, dinatriumphosphatdihydrat, natriumchlorid, glycin, polysorbat 80, saltsyre, natriumhydroxid og vand til injektionsvæsker.  
Se indlægssedlen for yderligere information.

#### **4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injektionsvæske, opløsning

1 fyldt sprøjte med 0,5 ml

6 fyldte sprøjter med 0,5 ml

1 fyldt sprøjte med 0,5 ml med kanylebeskyttelse

4 fyldte sprøjter med 0,5 ml med kanylebeskyttelse

6 fyldte sprøjter med 0,5 ml med kanylebeskyttelse

#### **5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Til subkutan og intravenøs anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

Må ikke rystes.

#### **6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

#### **7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab og transporteres nedkølet.  
Må ikke nedfryses.

Opbevar den fyldte sprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.  
Opbevar de fyldte sprøjter i den ydre karton for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Hexal AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen, Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/07/411/021  
EU/1/07/411/022  
EU/1/07/411/047  
EU/1/07/411/053  
EU/1/07/411/048

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

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

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

<b>18.    ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA</b>
---

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER****ETIKET/SPRØJTE****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

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

Epoetin alfa HEXAL 20 000 IU/0,5 ml injektionsvæske

epoetin alfa

i.v./s.c.

**2. ADMINISTRATIONSMETODE****3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER****6. ANDET**

## **MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

### **YDRE KARTON**

#### **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Epoetin alfa HEXAL 30 000 IE/0,75 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte  
Epoetin alfa HEXAL 30 000 IU/0,75 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte

epoetin alfa

#### **2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

1 fyldt sprøjte med 0,75 ml indeholder 30 000 internationale enheder (IE), svarende til 252,0 mikrogram epoetin alfa.

1 fyldt sprøjte med 0,75 ml indeholder 30 000 internationale enheder (IU), svarende til 252,0 mikrogram epoetin alfa.

#### **3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpesoffer: natriumdihydrogenphosphatdihydrat, dinatriumphosphatdihydrat, natriumchlorid, glycin, polysorbat 80, saltsyre, natriumhydroxid og vand til injektionsvæsker.  
Se indlægssedlen for yderligere information.

#### **4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injektionsvæske, opløsning

1 fyldt sprøjte med 0,75 ml

6 fyldte sprøjter med 0,75 ml

1 fyldt sprøjte med 0,75 ml med kanylebeskyttelse

4 fyldte sprøjter med 0,75 ml med kanylebeskyttelse

6 fyldte sprøjter med 0,75 ml med kanylebeskyttelse

#### **5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Til subkutan og intravenøs anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

Må ikke rystes.

#### **6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

#### **7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab og transporteres nedkølet.  
Må ikke nedfryses.

Opbevar den fyldte sprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.  
Opbevar de fyldte sprøjter i den ydre karton for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Hexal AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen, Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/07/411/023  
EU/1/07/411/024  
EU/1/07/411/049  
EU/1/07/411/054  
EU/1/07/411/050

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

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

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

<b>18.    ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA</b>
---

PC  
SN  
NN



**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER****ETIKET/SPRØJTE****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Epoetin alfa HEXAL 30 000 IE/0,75 ml injektionsvæske  
Epoetin alfa HEXAL 30 000 IU/0,75 ml injektionsvæske

epoetin alfa  
i.v./s.c.

**2. ADMINISTRATIONSMETODE****3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER****6. ANDET**

## **MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

### **YDRE KARTON**

#### **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Epoetin alfa HEXAL 40 000 IE/1 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte  
Epoetin alfa HEXAL 40 000 IU/1 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte

epoetin alfa

#### **2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

1 fyldt sprøjte med 1 ml indeholder 40 000 internationale enheder (IE), svarende til 336,0 mikrogram epoetin alfa.

1 fyldt sprøjte med 1 ml indeholder 40 000 internationale enheder (IU), svarende til 336,0 mikrogram epoetin alfa.

#### **3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpesoffer: natriumdihydrogenphosphatdihydrat, dinatriumphosphatdihydrat, natriumchlorid, glycin, polysorbat 80, saltsyre, natriumhydroxid og vand til injektionsvæsker.  
Se indlægssedlen for yderligere information.

#### **4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injektionsvæske, opløsning

1 fyldt sprøjte med 1 ml

6 fyldte sprøjter med 1 ml

1 fyldt sprøjte med 1 ml med kanylebeskyttelse

4 fyldte sprøjter med 1 ml med kanylebeskyttelse

6 fyldte sprøjter med 1 ml med kanylebeskyttelse

#### **5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Til subkutan og intravenøs anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

Må ikke rystes.

#### **6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

#### **7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab og transporteres nedkølet.  
Må ikke nedfryses.

Opbevar den fyldte sprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.  
Opbevar de fyldte sprøjter i den ydre karton for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Hexal AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen, Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/07/411/025  
EU/1/07/411/026  
EU/1/07/411/051  
EU/1/07/411/055  
EU/1/07/411/052

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Epoetin alfa HEXAL 40 000 IE/1 ml  
Epoetin alfa HEXAL 40 000 IU/1 ml

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

<b>18.    ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA</b>
---

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER****ETIKET/SPRØJTE****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Epoetin alfa HEXAL 40 000 IE/1 ml injektionsvæske

Epoetin alfa HEXAL 40 000 IU/1 ml injektionsvæske

epoetin alfa

i.v./s.c.

**2. ADMINISTRATIONSMETODE****3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER****6. ANDET**

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

### **Indlægsseddel: Information til patienten**

**Epoetin alfa HEXAL 1 000 IE/0,5 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte**

**Epoetin alfa HEXAL 2 000 IE/1 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte**

**Epoetin alfa HEXAL 3 000 IE/0,3 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte**

**Epoetin alfa HEXAL 4 000 IE/0,4 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte**

**Epoetin alfa HEXAL 5 000 IE/0,5 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte**

**Epoetin alfa HEXAL 6 000 IE/0,6 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte**

**Epoetin alfa HEXAL 7 000 IE/0,7 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte**

**Epoetin alfa HEXAL 8 000 IE/0,8 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte**

**Epoetin alfa HEXAL 9 000 IE/0,9 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte**

**Epoetin alfa HEXAL 10 000 IE/1 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte**

**Epoetin alfa HEXAL 20 000 IE/0,5 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte**

**Epoetin alfa HEXAL 30 000 IE/0,75 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte**

**Epoetin alfa HEXAL 40 000 IE/1 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte**  
epoetin alfa

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

#### **Oversigt over indlægssedlen**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Epoetin alfa HEXAL
3. Sådan skal du bruge Epoetin alfa HEXAL
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### **1. Virkning og anvendelse**

Epoetin alfa HEXAL indeholder det aktive stof epoetin alfa, et protein som stimulerer knoglemarven til at danne flere røde blodlegemer, der bærer hæmoglobin (et stof, der transporterer oxygen). Epoetin alfa er en kopi af det humane protein erythropoietin og virker på samme måde.

**Epoetin alfa HEXAL bruges til at behandle symptomatisk anæmi forårsaget af nyresygdom:**

- hos børn i hæmodialyse

- hos voksne patienter i hæmodialyse eller peritonealdialyse
- hos voksne med alvorlig anæmi, som endnu ikke er i dialyse

Hvis du har en nyresygdom, kan du mangle røde blodlegemer, hvis dine nyrer ikke danner nok erythropoietin (som er nødvendigt for dannelsen af røde blodlegemer). Epoetin alfa HEXAL ordineres for at stimulere din knoglemarv til at danne flere røde blodlegemer.

**Epoetin alfa HEXAL anvendes til at behandle anæmi hos voksne, som får kemoterapi for solide svulster**, ondartet lymfom eller myelomatose (knoglemarvskræft), og som kan have et behov for en blodtransfusion. Epoetin alfa HEXAL kan nedsætte behovet for en blodtransfusion hos disse patienter.

**Epoetin alfa HEXAL anvendes til voksne med moderat anæmi, som før en operation donerer noget af deres blod**, så det kan gives til dem igen under eller efter operationen. Da Epoetin alfa HEXAL stimulerer produktionen af røde blodlegemer, kan lægerne udtage mere blod fra disse personer.

**Epoetin alfa HEXAL anvendes til voksne med moderat anæmi, som skal have foretaget en større ortopædkirurgisk operation** (for eksempel udskiftning af hofte eller knæ), for at nedsætte det eventuelle behov for blodtransfusioner.

**Epoetin alfa HEXAL anvendes til at behandle anæmi hos voksne med en knoglemarvssygdom, der medfører svære forstyrrelser i dannelsen af blodlegemer (myelodysplastiske syndromer).** Epoetin alfa HEXAL kan nedsætte behovet for blodtransfusion.

## 2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Epoetin alfa HEXAL

### Brug ikke Epoetin alfa HEXAL

- **hvis du er allergisk** over for epoetin alfa eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i punkt 6).
- **hvis du er blevet diagnosticeret med pure red cell aplasia** (knoglemarven kan ikke danne nok røde blodlegemer) efter tidligere behandling med præparater, der stimulerer produktionen af røde blodlegemer (herunder Epoetin alfa HEXAL). Se punkt 4.
- **hvis du lider af forhøjet blodtryk**, der er svært at regulere med medicin.
- for at stimulere dannelsen af røde blodlegemer (så lægerne kan tappe mere blod fra dig), **hvis du ikke kan få transfusioner med dit eget blod** under og efter operationen.
- **hvis du skal have foretaget en større ikke akut, planlagt (elektiv) ortopædkirurgisk operation** (såsom udskiftning af hofte eller knæ), og du:
  - har en alvorlig hjertesygdom
  - har alvorlige sygdomme i venerne og arterierne
  - for nyligt har haft et hjerteanfald eller slagtilfælde
  - ikke kan tage blodfortyndende medicin

Det kan være, at Epoetin alfa HEXAL ikke passer til dig. Tal med lægen om det. Nogle personer har behov for medicin for at reducere risikoen for blodpropper, mens de tager Epoetin alfa HEXAL. **Hvis du ikke kan tage medicin, der forhindrer blodpropper, må du ikke få Epoetin alfa HEXAL.**

### Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du bruger Epoetin alfa HEXAL.

**Epoetin alfa HEXAL og andre præparater, der stimulerer dannelsen af røde blodlegemer, kan øge risikoen for at udvikle blodpropper hos alle patienter. Denne risiko kan være højere, hvis du har andre risikofaktorer** for at udvikle blodpropper (*for eksempel hvis du tidligere har haft en blodprop, eller hvis du er overvægtig, har sukkersyge eller hjertesygdom, eller hvis du er*



*sengeliggende i lang tid på grund af en operation eller sygdom).* Fortæl lægen om disse ting. Din læge vil hjælpe dig med at beslutte, om Epoetin alfa HEXAL er egnet til dig.

**Det er vigtigt at fortælle det til lægen**, hvis noget af det følgende gælder for dig. Det kan være, at det stadig er muligt at bruge Epoetin alfa HEXAL, men du skal først tale med lægen om det.

**Hvis du ved du lider af**, eller har lidt af:

- **forhøjet blodtryk,**
- **epilepsi eller krampeanfald,**
- **leversygdom,**
- **anæmi af andre årsager,**
- **porfyri (en sjælden blodsygdom).**

**Hvis du har kronisk nyreinsufficiens**, og især hvis du ikke reagerer korrekt på Epoetin alfa HEXAL, vil din læge kontrollere din Epoetin alfa HEXAL-dosis, da du har større risiko for at få et problem med hjertet eller blodkarrene, hvis din Epoetin alfa HEXAL-dosis skal øges gentagne gange, fordi du ikke reagerer på behandlingen. Dette kan øge risikoen for hjerteanfald, slagtilfælde og død.

**Hvis du er kræftpatient**, skal du være klar over, at præparater, der stimulerer dannelsen af røde blodlegemer (som Epoetin alfa HEXAL), kan virke som en vækstfaktor og derfor teoretisk kan accelerere din kræftsygdom.

**Afhængigt af din individuelle situation kan en blodtransfusion være at foretrække. Tal med lægen om det.**

**Hvis du er kræftpatient**, skal du være klar over, at anvendelsen af Epoetin alfa HEXAL kan være forbundet med kortere overlevelse og en højere dødelighed hos patienter med cancer i hoved og hals, og patienter med metastatisk brystcancer, som får kemoterapi.

**Alvorlige hudreaktioner**, herunder Stevens-Johnsons syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN), er blevet rapporteret i forbindelse med epoetinbehandling.

SJS/TEN kan i begyndelsen vise sig som rødlige, målskivelignende pletter eller runde områder, ofte med blærer centralt på kroppen. Der kan også opstå sår i mund, hals, næse, kønsorganer og øjne (røde og hævede øjne). Disse alvorlige hududslæt kommer ofte efter feber og/eller influenzalignende symptomer. Udslættet kan udvikle sig til udbredt afskalning af huden og livstruende komplikationer.

Hvis du udvikler et alvorligt udslæt eller får andre af disse hudsymptomer, skal du stoppe med at tage Epoetin alfa HEXAL og straks kontakte din læge eller søge lægehjælp.

**Vær særlig forsigtig med anden medicin, som stimulerer produktionen af røde blodlegemer:**

Epoetin alfa HEXAL tilhører en gruppe lægemidler, som stimulerer produktionen af røde blodlegemer, ligesom det humane protein erythropoietin gør det. Din læge og sundhedspersonalet vil altid notere præcist det lægemiddel, du får. Hvis du får et andet lægemiddel end Epoetin alfa HEXAL fra denne gruppe i løbet af din behandling, skal du tale med lægen eller apoteket, før du bruger det.

**Brug af andre lægemidler sammen med Epoetin alfa HEXAL**

Fortæl lægen, hvis du tager andre lægemidler eller har gjort det for nylig.

**Hvis du har hepatitis C, og du får interferon og ribavirin**

Du skal tale med din læge om dette, da en kombination af epoetin alfa med interferon og ribavirin i sjældne tilfælde har ført til en manglende virkning og udvikling af en sygdom, der kaldes pure red cell aplasia (PRCA), en alvorlig form for anæmi. Epoetin alfa HEXAL er ikke godkendt til behandling af anæmi forbundet med hepatitis C.

**Hvis du tager et lægemiddel, der kaldes ciclosporin** (anvendes f.eks. efter en nyretransplantation), kan din læge rekvirere blodprøver for at kontrollere niveauet af ciclosporin, mens du tager Epoetin alfa HEXAL.

**Jerntilskud og andre blodstimulerende midler** kan øge virkningen af Epoetin alfa HEXAL. Din læge vil bestemme, om det er korrekt, at du tager dem.

**Hvis du tager på hospitalet, en klinik eller til en praktiserende læge**, skal du fortælle dem, at du får behandling med Epoetin alfa HEXAL. Det kan påvirke andre behandlinger eller testresultater.

### **Graviditet, amning og frugtbarhed**

**Det er vigtigt at fortælle det til lægen**, hvis noget af det følgende gælder for dig. Det er muligt, at du stadig kan bruge Epoetin alfa HEXAL, men du skal først tale med lægen om det:

- **hvis du er gravid eller ammer**, har mistanke om, at du er gravid eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Der foreligger ingen data om Epoetin alfa HEXALs indvirkning på frugtbarheden.

### **Epoetin alfa HEXAL indeholder natrium**

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

## **3. Sådan skal du bruge Epoetin alfa HEXAL**

**Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning.** Er du i tvivl, så spørg lægen.

**Din læge har taget blodprøver** og har bestemt, at du har behov for Epoetin alfa HEXAL.

Epoetin alfa HEXAL kan gives som en indsprøjtning:

- **Enten** i en vene eller i en slange, der er indsat i en vene (intravenøst)
- **Eller** under huden (subkutan).

Din læge vil bestemme, hvordan Epoetin alfa HEXAL skal indsprøjtes. Normalt vil du få injektionerne af en læge, sygeplejerske eller andet sundhedspersonale. Nogle personer, afhængig af hvorfor de behøver behandling med Epoetin alfa HEXAL, kan senere lære at indsprøjte sig selv under huden: se *"Instruktion i, hvordan du giver dig selv en indsprøjtning"* sidst i indlægssedlen.

Epoetin alfa HEXAL må ikke anvendes:

- efter den udløbsdato, der står på etiketten og den ydre karton
- hvis du ved, eller tror, at det utilsigtede kan have været nedfrosset, eller
- hvis køleskabet har svigtet.

Den Epoetin alfa HEXAL-dosis, du får, er baseret på din kropsvægt i kilo. Årsagen til din anæmi er også en faktor, når din læge bestemmer den korrekte dosis.

**Din læge vil måle dit blodtryk regelmæssigt, mens du bruger Epoetin alfa HEXAL**

### **Personer med nyresygdom**

- Din læge vil vedligeholde dit hæmoglobinniveau mellem 10 og 12 g/dl, da et højt hæmoglobinniveau kan øge risikoen for blodpropper og død. Hos børn skal hæmoglobinniveauet holdes mellem 9,5 og 11 g/dl.

- Den normale startdosis af Epoetin alfa HEXAL til voksne og børn er 50 internationale enheder (IE) pr. kilogram (/kg) kropsvægt, som gives 3 gange om ugen. For patienter i peritonealdialyse kan Epoetin alfa HEXAL gives 2 gange ugentligt.
- Epoetin alfa HEXAL gives til voksne og børn som en indsprøjtning enten i en vene (intravenøst) eller i en slange, der er indsat i en vene. Hvis denne adgang (i en vene eller slange) ikke er let tilgængelig, kan din læge beslutte, at Epoetin alfa HEXAL skal indsprøjtes under huden (subkutant). Det gælder både for patienter i dialyse og for patienter, som ikke er i dialyse endnu.
- Din læge vil tage blodprøver regelmæssigt for at se, hvordan din anæmi responderer, og kan justere dosis, normalt ikke hyppigere end hver fjerde uge. En stigning i hæmoglobin på over 2 g/dl i løbet af en 4-ugers periode bør undgås.
- Når din anæmi er blevet korrigeret, vil din læge fortsætte med at kontrollere dit blod regelmæssigt. Din Epoetin alfa HEXAL-dosis og hvor ofte, den gives, kan justeres yderligere for at vedligeholde dit respons på behandlingen. Din læge vil anvende den laveste effektive dosis til at kontrollere symptomerne på din anæmi.
- Hvis du ikke responderer tilstrækkeligt på Epoetin alfa HEXAL, vil din læge kontrollere din dosis og fortælle dig, hvis din Epoetin alfa HEXAL-dosis skal ændres.
- Hvis du har et mere udvidet doseringsinterval (længere end én uge) af Epoetin alfa HEXAL, vil du måske ikke opretholde tilstrækkelige hæmoglobinniveauer, og du kan have behov for en større dosis Epoetin alfa HEXAL eller hyppigere administration.
- Du kan få jerntilskud før og under din behandling med Epoetin alfa HEXAL for at gøre det mere virkningsfuldt.
- Hvis du får dialysebehandling, når du begynder din behandling med Epoetin alfa HEXAL, kan det være nødvendigt at justere dit dialyseprogram. Din læge vil beslutte dette.

### Voksne i kemoterapi

- Din læge kan påbegynde behandling med Epoetin alfa HEXAL, hvis dit hæmoglobinniveau er 10 g/dl eller mindre.
- Din læge vil vedligeholde dit hæmoglobinniveau mellem 10 og 12 g/dl, da et højt hæmoglobinniveau kan øge risikoen for blodpropper og død.
- Startdosis er **enten** 150 IE per kilogram kropsvægt 3 gange om ugen **eller** 450 IE pr. kilo kropsvægt én gang om ugen.
- Epoetin alfa HEXAL gives via indsprøjtning under huden.
- Din læge vil rekvirere blodprøver og kan justere dosis, afhængig af hvordan din anæmi påvirkes af behandlingen med Epoetin alfa HEXAL.
- Du kan få jerntilskud før og under behandlingen med Epoetin alfa HEXAL for at gøre det mere virkningsfuldt.
- Du vil normalt fortsætte behandlingen med Epoetin alfa HEXAL i én måned efter afslutningen af kemoterapien.

### Voksne patienter, som giver deres eget blod

- **Den sædvanlige dosis** er 600 IE pr. kilo kropsvægt 2 gange om ugen.
- Epoetin alfa HEXAL gives via indsprøjtning i en vene, lige efter du har fået tappet blod i 3 uger før operationen.
- Du kan få jerntilskud før og under behandlingen med Epoetin alfa HEXAL for at gøre det mere effektivt.

### Voksne med planlagt større ortopædkirurgisk operation

- **Den anbefalede dosis** er 600 IE pr. kilogram kropsvægt én gang ugentligt.
- Epoetin alfa HEXAL gives via indsprøjtning under huden hver uge i tre uger inden operationen og på operationsdagen.

- Hvis der er et medicinsk behov for at afkorte tiden før din operation, vil du få en daglig dosis på 300 IE/kg i op til 10 dage før operationen, på operationsdagen og i de 4 dage umiddelbart efter operationen.
- Hvis blodprøverne viser, at dit hæmoglobin er for højt før operationen, vil behandlingen blive stoppet.
- Du kan få jerntilskud før og under behandlingen med Epoetin alfa HEXAL for at gøre det mere virkningsfuldt.

### **Voksne med myelodysplastisk syndrom**

- Din læge kan påbegynde behandling med Epoetin alfa HEXAL, hvis dit hæmoglobinniveau er 10 g/dl eller mindre. Formålet med behandlingen er at opretholde dit hæmoglobinniveau mellem 10 og 12 g/dl, da et højere hæmoglobinniveau kan øge risikoen for blodpropper og død.
- Epoetin alfa HEXAL gives via indsprøjtning under huden.
- Startdosis er 450 IE pr. kg legemsvægt én gang om ugen.
- Din læge vil rekvirere blodprøver og kan justere dosis, afhængig af, hvordan din anæmi påvirkes af behandlingen med Epoetin alfa HEXAL.

### **Vejledninger i, hvordan du selv skal indsprøjtne Epoetin alfa HEXAL**

Når behandlingen begynder, injiceres Epoetin alfa HEXAL normalt af en læge eller sygeplejerske. Senere kan din læge foreslå, at du selv eller din omsorgsperson lærer at injicere Epoetin alfa HEXAL under huden (*subkutan*).

- **Forsøg ikke at give dig selv en indsprøjtning, medmindre du er blevet trænet i det af din læge eller sygeplejersken.**
- **Brug altid Epoetin alfa HEXAL nøjagtigt efter lægens eller sygeplejerskens anvisning.**
- **Sørg for, at du kun indsprøjter den mængde væske, som din læge eller sygeplejersken har anvist.**
- **Brug kun Epoetin alfa HEXAL, hvis det er opbevaret korrekt – se punkt 5, *Opbevaring*.**
- **Før brug skal sprøjten med Epoetin alfa HEXAL nå stuetemperatur. Dette tager normalt 15 til 30 minutter. Anvend sprøjten inden for 3 dage, efter den tages ud af køleskabet.**

### **Tag kun en dosis af Epoetin alfa HEXAL fra hver sprøjte.**

Hvis Epoetin alfa HEXAL indsprøjtes under huden (subkutan), er mængden, der indsprøjtes normalt ikke over en milliliter (1 ml) i en enkelt indsprøjtning.

Epoetin alfa HEXAL gives alene og må ikke blandes med andre væsker til indsprøjtning.

**Sprøjterne med Epoetin alfa HEXAL må ikke omrystes.** Langvarig kraftig omrystning kan beskadige præparatet. Hvis præparatet er blevet omrystet kraftigt, må det ikke bruges.

Du kan finde en vejledning om, hvordan du giver dig selv en injektion af Epoetin alfa HEXAL sidst i denne indlægsseddel.

### **Hvis du har brugt for meget Epoetin alfa HEXAL**

Hvis du tror, at der er indsprøjtet for meget Epoetin alfa HEXAL, skal du straks fortælle det til din læge eller sundhedspersonalet. Bivirkninger fra en overdosering af Epoetin alfa HEXAL er ikke sandsynligt.

### **Hvis du har glemt at bruge Epoetin alfa HEXAL**

Udfør den næste indsprøjtning, så snart du husker på det. Hvis der er mindre end en dag til din næste indsprøjtning, skal du springe over din glemte indsprøjtning og fortsætte med dit normale program. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

#### 4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

**Fortæl det straks til din læge eller sygeplejersken**, hvis du bemærker nogle af bivirkningerne i denne liste.

Alvorlige hudreaktioner, herunder Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse, er blevet rapporteret i forbindelse med epoetinbehandling. Det kan vise sig som rødlige, målskivelignende pletter eller runde områder, ofte med blærer centralt på kroppen, hudafskalning samt sår i mund, hals, næse og på kønsorganer og øjne, og det kan komme efter feber og influenzalignende symptomer. Stop med at tage Epoetin alfa HEXAL, hvis du udvikler disse symptomer, og kontakt straks din læge eller søg lægehjælp. Se også punkt 2.

##### Meget almindelige bivirkninger

Disse kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer.

- **Diarré**
- **Kvalmefornemmelse**
- **Opkastning**
- **Feber**
- **Tilstopning af luftvejene**, såsom tilstoppet næse og ondt i halsen, er blevet rapporteret hos patienter med nyresygdom, der endnu ikke får dialyse.

##### Almindelige bivirkninger

Disse kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer.

- **Forhøjet blodtryk. Hovedpine**, specielt pludselig opståen af dunkende migrænelignende hovedpine, **følelse af at være forvirret eller krampeanfald** kan være tegn på en pludselig forhøjelse af blodtrykket. Dette kræver øjeblikkelig behandling. Forhøjet blodtryk kan kræve behandling med medicin (eller justering af medicin, som du allerede tager for højt blodtryk).
- **Blodpropper** (herunder i dybtliggende vener samt arterier), hvor akut behandling kan være nødvendig. Du kan have **bryst smerter, åndenød samt smertefuld hævelse og rødme, normalt af ben**, som symptomer.
- **Hoste.**
- **Hududslæt, hvilket kan være resultatet af en overfølsomhedsreaktion.**
- **Knogle- eller muskelsmerter.**
- **Influenzalignende symptomer**, såsom hovedpine, ømhed og smerter i leddene, følelse af svaghed, kulderystelser, træthed og svimmelhed. Disse symptomer kan være mere almindelige ved starten af behandlingen. Hvis du får disse symptomer, når Epoetin alfa HEXAL injiceres i venen, kan det hjælpe med til at undgå dem, hvis injektionen i fremtiden gives langsommere.
- **Rødme samt en brændende fornemmelse og smerter på injektionsstedet.**
- **Hævede ankler, fødder og fingre.**
- **Arm- eller bensmerter.**

##### Ikke almindelige bivirkninger

Disse kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer.

- **Højt niveau af kalium i blodet**, hvilket kan føre til en unormal hjerterytme (puls) (dette er en meget almindelig bivirkning hos patienter i dialyse).

- **Krampeanfald.**
- **Tilstopning af næse eller luftveje.**
- **Allergisk reaktion.**
- **Nældefeber.**

#### Sjældne bivirkninger

Disse kan forekomme hos op til 1 ud af 1 000 personer.

#### • **Symptomer på pure red cell aplasia (PRCA)**

PRCA resulterer i, at knoglemarven ikke danner tilstrækkeligt mange røde blodlegemer. PRCA kan føre til **pludselig og svær anæmi**. Symptomerne er:

- **usædvanlig træthed,**
- **svimmelhed,**
- **åndenød.**

PRCA er blevet indberettet i meget sjældne tilfælde, for det meste hos patienter med nyresygdom, efter behandling i månedsvis eller årevis med epoetin alfa og andre præparater, som stimulerer produktionen af røde blodlegemer.

- Der kan, – specielt når behandlingen påbegyndes, – forekomme et forhøjet niveau af små blodlegemer (kaldet blodplader), som normalt er involveret i dannelsen af en blodprop. Din læge vil kontrollere dette.
- Alvorlig allergisk reaktion, der kan omfatte:  
hævelse af ansigt, læber, mund, tunge eller hals,  
synke- eller åndedrætsbesvær,  
kløende udslæt (nældefeber).
- Problemer med blodet, der kan forårsage smerte, mørkfarvet urin eller øget følsomhed i huden over for sollys (porfyri).

Hvis du får hæmodialyse:

- Der kan dannes blodpropper (trombose) i din dialyse-shunt. Der er størst risiko for dette, hvis du har lavt blodtryk, eller hvis der er komplikationer med din fistel.
- Der kan også dannes **blodpropper** i dit hæmodialyse-system. Din læge kan beslutte at forhøje din heparindosis under dialysen.

**Fortæl det straks til lægen eller sygeplejersken**, hvis du bliver opmærksom på nogle af disse bivirkninger, eller hvis du bemærker andre bivirkninger, mens du får behandling med Epoetin alfa HEXAL.

Tal med lægen, sygeplejersken eller apoteket, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre, eller hvis du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

#### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via **det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#)**. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten og kartonen efter ”EXP”. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Opbevares i køleskab og transporteres nedkølet (2 °C –8 °C).
- Du må gerne tage Epoetin alfa HEXAL ud af køleskabet og opbevare det ved rumtemperatur (op til 25 °C), men ikke mere end 3 dage. Når du først har taget en sprøjte ud af køleskabet, og den har nået rumtemperatur (op til 25 °C), skal du enten bruge den i løbet af 3 dage eller smide den ud.
- Må ikke nedfryses eller rystes.
- Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker, at

- det ved en fejl har været frosset eller,
- hvis køleskabet har svigtet,
- injektionsvæsken er farvet, eller du kan se partiker i den,
- forseglingen er brudt.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet **må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet eller toilettet.**

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

**Epoetin alfa HEXAL indeholder:**

- **Aktivt stof:** epoetin alfa (se tabellen nedenfor for kvantiteter).
- **Øvrige indholdsstoffer:** natriumdihydrogenphosphatdihydrat, dinatriumphosphatdihydrat, natriumchlorid, glycin, polysorbat 80, saltsyre (til justering af pH-værdien), natriumhydroxid (til justering af pH-værdien) og vand til injektionsvæsker.

### Udseende og pakningsstørrelser

Epoetin alfa HEXAL er en klar, farveløs injektionsvæske, opløsning. Sprøjterne er forseglet i en blisterpakning.

Formulering	Tilsvarende formuleringer i kvantitet/volumen for hver styrke	Mængde af epoetin alfa
Fyldte sprøjter *	<u>2 000 IE/ml:</u>	
	1 000 IE/0,5 ml	8,4 mikrogram
	2 000 IE/1 ml	16,8 mikrogram
	 <u>10 000 IE/ml:</u>	
	3 000 IE/0,3 ml	25,2 mikrogram
	4 000 IE/0,4 ml	33,6 mikrogram
	5 000 IE/0,5 ml	42,0 mikrogram
	6 000 IE/0,6 ml	50,4 mikrogram
	7 000 IE/0,7 ml	58,8 mikrogram
	8 000 IE/0,8 ml	67,2 mikrogram
	9 000 IE/0,9 ml	75,6 mikrogram
	10 000 IE/1 ml	84,0 mikrogram
	 <u>40 000 IE/ml:</u>	

	20 000 IE/0,5 ml	168,0 mikrogram
	30 000 IE/0,75 ml	252,0 mikrogram
	40 000 IE/1 ml	336,0 mikrogram

\*De fås i pakker med 1, 4 eller 6 fyldte sprøjter med eller uden kanylebeskyttelse.  
Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

#### **Indehaver af markedsføringstilladelsen**

Hexal AG  
Industriestr. 25  
83607 Holzkirchen  
Tyskland

#### **Fremstiller**

Sandoz GmbH  
Biochemiestr. 10  
6336 Langkampfen  
Østrig

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

#### **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 MONOΠΡΟΣΩΠΗ 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

**Hrvatska**

Hexal AG  
Tel: +49 8024 908 0

**Ireland**

Hexal AG  
Tel: +49 8024 908 0

**Italia**

Hexal AG  
Tel: +49 8024 908 0

**Κύπρος**

Hexal AG  
Τηλ: +49 8024 908 0

**Latvija**

Sandoz d.d. Latvia filiāle  
Tel: +371 67 892 006

**România**

Hexal AG  
Tel: +49 8024 908 0

**Slovenija**

Hexal AG  
Tel: +49 8024 908 0

**Slovenská republika**

Hexal AG  
Tel: +49 8024 908 0

**Suomi/Finland**

Hexal AG  
Puh/Tel: +49 8024 908 0

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Hexal AG  
Tel: +49 8024 908 0

**Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}.**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

**Instruktion i, hvordan du giver dig selv en indsprøjtning (kun til patienter med symptomatisk anæmi forårsaget af nyresygdom til voksne patienter, der får kemoterapi, voksne patienter, som skal gennemgå ortopædkirurgi og voksne patienter med myelodysplastiske syndromer)**

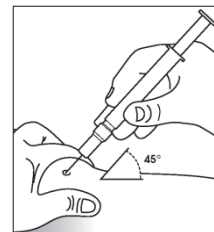
Dette afsnit indeholder information om, hvordan du kan give dig selv en indsprøjtning med Epoetin alfa HEXAL. **Det er vigtigt, at du ikke prøver at give dig selv indsprøjtningen, medmindre du er blevet instrueret af lægen eller sygeplejersken.** Epoetin alfa HEXAL leveres med eller uden kanylebeskyttelse, og lægen eller sundhedspersonalet viser dig, hvordan du anvender den. Hvis du føler dig usikker, eller hvis du har spørgsmål, skal du bede lægen eller sygeplejersken om hjælp.

**ADVARSEL:** Brug ikke injektionssprøjten, hvis den er blevet tabt på en hård overflade eller tabt efter, at kanylehætten er blevet fjernet. Den fyldte Epoetin alfa HEXAL-sprøjte må ikke bruges, hvis den er ødelagt. Indlever den fyldte sprøjte og embalagen, den blev leveret i, på apoteket.

1. Vask dine hænder.
2. Tag en sprøjte ud af pakken og tag den beskyttende hætte af kanylen. Sprøjterne er påtrykt med delestreger, hvilket muliggør delvis brug om nødvendigt. Hver delestreg svarer til et volumen på 0,1 ml. Hvis dosis kun kræver en del af indholdet, fjernes den overflødige mængde af opløsningen før indsprøjtning.
3. Rengør huden ved indsprøjtningssstedet med en spritserviet.
4. Lav en hudfold ved at klemme huden mellem tommelfingeren og pegefingeren.
5. Indsæt kanylen i hudfolden med en hurtig, fast bevægelse. Indsprøjt Epoetin alfa HEXAL-opløsningen efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

### Fyldt sprøjte uden kanylebeskyttelse

6. Tryk stemplet ned langsomt og jævnt, mens du samtidig holder huden løftet.
7. Efter indsprøjtning af væsken trækkes kanylen ud, og du kan nu slippe huden. Tryk ned på indsprøjtningstedet med en tør, steril vatrondel.
8. Smid ikke-anvendt lægemiddel samt affald heraf ud. Brug kun sprøjten til én indsprøjtning.



### Fyldt sprøjte med kanylebeskyttelse

6. Mens du løfter huden med tommel- og pegefinger, trykkes stemplet langsomt og jævnt ned, til hele dosis er givet, og stemplet ikke kan trykkes længere ned. Du må ikke slippe trykket på stemplet!
7. Når væsken er sprøjtet ind, skal du tage kanylen ud, mens du stadig bevarer trykket på stemplet. Derefter kan du slippe huden. Tryk ned på indsprøjtningstedet med en tør, steril vatrondel.
8. Slip stemplet. Kanylebeskyttelsen flytter sig hurtigt for at dække kanylen.
9. Smid ikke-anvendt lægemiddel samt affald heraf ud. Brug kun sprøjten til én indsprøjtning.

