

FACHINFORMATION
(Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ERYPO 1.000 I.E./0,5 ml - Fertigspritzen

ERYPO 2.000 I.E./0,5 ml - Fertigspritzen

ERYPO 4.000 I.E./0,4 ml - Fertigspritzen

ERYPO 6.000 I.E./0,6 ml - Fertigspritzen

ERYPO 10.000 I.E./ml - Fertigspritzen

ERYPO 40.000 I.E./ml - Fertigspritzen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

ERYPO 1.000 I.E./0,5 ml - Fertigspritzen

Epoetin alfa 2.000 I.E./ml (16,8 Mikrogramm/ml), gentechnisch hergestellt aus Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO)

Eine Fertigspritze mit 0,5 ml enthält 1.000 I.E. (8,4 Mikrogramm) Epoetin alfa.

ERYPO 2.000 I.E./0,5 ml - Fertigspritzen

Epoetin alfa: 4.000 I.E. pro ml (33,6 Mikrogramm/ml), gentechnisch hergestellt aus Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO)

Eine Fertigspritze mit 0,5 ml enthält 2.000 I.E. (16,8 Mikrogramm) Epoetin alfa.

ERYPO 10.000 I.E./ml - Fertigspritzen

Epoetin alfa: 10.000 I.E./ml (84,0 Mikrogramm/ml), gentechnisch hergestellt aus Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO)

Eine Fertigspritze mit 0,4 ml enthält 4.000 I.E. (33,6 Mikrogramm) Epoetin alfa.

Eine Fertigspritze mit 0,6 ml enthält 6.000 I.E. (50,4 Mikrogramm) Epoetin alfa.

Eine Fertigspritze mit 1,0 ml enthält 10.000 I.E. (84,0 Mikrogramm) Epoetin alfa.

ERYPO 40.000 I.E./ml - Fertigspritzen

Epoetin alfa: 40.000 I.E./ml (336,0 Mikrogramm/ml), gentechnisch hergestellt aus Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO)

Eine Fertigspritze mit 1,0 ml enthält 40.000 I.E. (336,0 Mikrogramm) Epoetin alfa.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung in einer Fertigspritze.

Klare, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

ERYPO ist zur Behandlung von symptomatischer Anämie bei chronischem Nierenversagen indiziert:

- Bei Erwachsenen unter Peritonealdialysebehandlung, und bei Erwachsenen und Kindern zwischen 1 und 18 Jahren unter Hämodialysebehandlung.
- Bei Erwachsenen mit Niereninsuffizienz, die noch nicht dialysepflichtig sind, um eine schwere Anämie renalen Ursprungs mit klinischen Symptomen bei diesen Patienten zu behandeln.

ERYPO ist bei Erwachsenen indiziert, die Chemotherapie bei soliden Tumoren, malignen Lymphomen oder multiplen Myelomen erhalten und bei denen ein Transfusionsrisiko auf Grund des generellen Zustandes des Patienten besteht (z.B. kardiovaskulärer Status; bereits vor Chemotherapiebeginn bestehende Anämie), bei Behandlung einer Anämie und Verminderung von Transfusionserfordernissen.

ERYPO ist bei Erwachsenen zur Steigerung der autologen Blutgewinnung indiziert, die an einem Spendeprogramm zur Vermeidung von Fremdblutkonserven teilnehmen. Die Behandlung sollte nur bei Patienten mit mittelschwerer Anämie (Hämoglobinkonzentration zwischen 10 und 13 g/dl [6,2 - 8,1 mmol/l], kein Eisenmangel) durchgeführt werden, falls blutsparende Maßnahmen nicht verfügbar oder unzureichend sind, bei geplanten größeren operativen Eingriffen, die einen großen Blutvolumen-ersatz fordern (4 oder mehr Einheiten Blut bei Frauen oder 5 oder mehr Einheiten bei Männern).

ERYPO ist bei Erwachsenen indiziert, die nicht unter Eisenmangel leiden, vor großen, geplanten orthopädischen Operationen, bei denen ein hohes Risiko von Transfusionskomplikationen zu erwarten ist, um allogene Bluttransfusionen zu vermeiden. Es sollte nur bei Patienten mit mittelschwerer Anämie (z.B. Hämoglobinkonzentration zwischen 10 und 13 g/dl) und einem erwarteten mäßigen Blutverlust von 900 - 1.800 ml angewendet werden, die nicht an einem autologen Blutspendeprogramm teilnehmen können.

ERYPO ist zur Behandlung der symptomatischen Anämie (Hämoglobinkonzentration ≤ 10 g/dl) bei Erwachsenen mit primären Niedrig-Risiko Myelodysplastischen Syndromen (MDS) (niedrig oder intermediär-1) und niedrigen Erythropoetin-Serumspiegeln (< 200 mU/ml) indiziert.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Alle anderen Ursachen für eine Anämie (Eisen, Folat- oder Vitamin B₁₂ – Mangel, Aluminiumvergiftung, Infektion oder Entzündung, Blutverlust, Hämolyse und Knochenmarkfibrose jeglichen Ursprungs) sollten vor Therapiebeginn mit Epoetin alfa und vor Dosiserhöhung evaluiert und behandelt werden. Um optimales Ansprechen auf Epoetin alfa zu gewährleisten, sollten adäquate Eisendepots sichergestellt werden und Eisensubstitution bei Bedarf verabreicht werden (siehe Punkt 4.4).

Behandlung von symptomatischer Anämie bei Erwachsenen mit chronischem Nierenversagen

Die Symptome und Folgeerscheinungen einer Anämie können je nach Alter, Geschlecht und Begleitkrankheiten unterschiedlich sein; es ist daher eine individuelle ärztliche Beurteilung des klinischen Verlaufs und des Krankheitszustands für den einzelnen Patienten erforderlich.

Die empfohlene, angestrebte Hämoglobinkonzentration beträgt zwischen 10 g/dl und 12 g/dl (6,2 bis 7,5 mmol/l). ERYPO sollte in einer Dosierung verabreicht werden, so dass eine Hämoglobinkonzentration von 12 g/dl (7,5 mmol/l) nicht überschritten wird. Ein Anstieg der Hämoglobinwerte um mehr als 2 g/dl (1,25 mmol/l) innerhalb eines Zeitraums von vier Wochen sollte vermieden werden. Im Falle eines solchen Anstiegs ist eine entsprechende Dosisanpassung wie vorgesehen vorzunehmen.

Aufgrund einer intraindividuellen Variabilität können gelegentlich einzelne Hämoglobinwerte bei einem Patienten über oder unter der gewünschten Hämoglobinkonzentration liegen. Bei Schwankungen der Hämoglobinwerte ist auf eine entsprechende Dosiseinstellung unter Berücksichtigung einer Hämoglobinkonzentration von 10 g/dl (6,2 mmol) bis 12 g/dl (7,5 mmol/l) zu achten.

Ein anhaltender Hämoglobinwert von über 12 g/dl (7,5 mmol/l) sollte vermieden werden. Falls sich der Hämoglobinwert um mehr als 2 g/dl (1,25 mmol/l) pro Monat erhöht oder falls anhaltend Hämoglobinwerte von mehr als 12 g/dl (7,5 mmol/l) gemessen werden, sollte die Dosis von ERYPO um 25% reduziert werden. Falls der Hämoglobinwert auf über 13 g/dl (8,1 mmol/l) steigt, ist die

Therapie solange zu unterbrechen, bis er auf einen Wert unter 12 g/dl (7,5 mmol/l) zurückgeht und danach ist die Therapie mit ERYPO in einer Dosis, die 25% unter der vorhergehenden Dosis liegt, wieder aufzunehmen.

Die Patienten sollten engmaschig überwacht werden, um sicherzustellen, dass die niedrigste zugelassene effektive Dosis von ERYPO eingesetzt wird, die eine entsprechende Kontrolle der Anämie und ihrer Symptome gewährleistet, während eine Hämoglobinkonzentration unter bzw. bis 12 g/dl (7,5 mmol/l) aufrecht zu erhalten ist.

Bei Patienten mit chronischem Nierenversagen sollen Dosissteigerungen eines Erythropoiese-stimulierenden Wirkstoffs (ESA) mit Vorsicht durchgeführt werden. Bei Patienten mit einer geringen Hämoglobinansprechrates auf ESA sollten alternative Erklärungen für die geringe Ansprechrates in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1).

Die Behandlung mit ERYPO ist in zwei Phasen unterteilt: Korrektur- und Erhaltungsphase.

Hämodialysepatienten (Erwachsene)

Bei Hämodialysepatienten, bei denen ein intravenöser Zugang leicht verfügbar ist, ist die Anwendung vorzugsweise intravenös vorzunehmen.

Korrekturphase

Die Anfangsdosis ist 50 I.E./kg dreimal pro Woche.

Falls notwendig, ist die Dosis um 25 I.E./kg (3 mal pro Woche) zu erhöhen oder zu senken, bis die angestrebte Hämoglobinkonzentration zwischen 10 g/dl und 12 g/dl (6,2 bis 7,5 mmol/l) erreicht ist (dies sollte in Schritten von mindestens vier Wochen erfolgen).

Erhaltungsphase

Die empfohlene wöchentliche Gesamtdosis liegt zwischen 75 I.E./kg und 300 I.E./kg.

Eine geeignete Anpassung der Dosierung sollte durchgeführt werden, um die Hämoglobinwerte im gewünschten Konzentrationsbereich zwischen 10 g/dl und 12 g/dl (6,2 bis 7,5 mmol/l) zu halten.

Patienten mit sehr niedrigen Ausgangshämoglobinwerten (< 6 g/dl oder < 3,75 mmol/l) benötigen möglicherweise höhere Erhaltungsdosen als Patienten, bei denen die anfängliche Anämie weniger schwer ausgeprägt ist (Hb > 8 g/dl oder > 5 mmol/l).

Noch nicht dialysepflichtige Erwachsene

ERYPO kann subkutan angewendet werden, wenn ein intravenöser Zugang nicht leicht zur Verfügung steht.

Korrekturphase

Die Anfangsdosis von 50 I.E./kg, 3 mal pro Woche, bei Bedarf gefolgt von einer Dosiserhöhung um jeweils 25 I.E./kg (3 mal pro Woche), wird solange aufrechterhalten, bis das angestrebte Ziel erreicht ist (dies sollte in Schritten von mindestens vier Wochen erfolgen).

Erhaltungsphase

Während der Erhaltungsphase kann ERYPO entweder 3 mal pro Woche und im Fall einer subkutanen Anwendung einmal wöchentlich oder einmal alle 2 Wochen angewendet werden.

Eine geeignete Anpassung der Dosierung und des Dosierungsintervalls sollte durchgeführt werden, um die Hämoglobinwerte im gewünschten Bereich zu halten: Hämoglobin zwischen 10 g/dl und 12 g/dl (6,2 - 7,5 mmol/l). Verlängerte Dosierungsintervalle können eine Dosiserhöhung erfordern.

Die maximale Dosis soll 150 I.E./kg dreimal pro Woche, 240 I.E./kg (bis maximal 20.000 I.E.) einmal wöchentlich oder 480 I.E./kg (bis maximal 40.000 I.E.) einmal alle 2 Wochen nicht überschreiten.

Erwachsene Peritonealdialyse-Patienten

ERYPO kann subkutan angewendet werden, wenn ein intravenöser Zugang nicht leicht zur Verfügung steht.

Korrekturphase

Die Anfangsdosis ist 50 I.E./kg zweimal pro Woche.

Erhaltungsphase

Die empfohlene Erhaltungsdosis liegt zwischen 25 I.E./kg und 50 I.E./kg, zweimal pro Woche, verteilt auf zwei gleich große Injektionen.

Eine geeignete Anpassung der Dosis sollte durchgeführt werden, um die Hämoglobinwerte im gewünschten Bereich zwischen 10 g/dl und 12 g/dl (6,2 bis 7,5 mmol/l) zu halten.

Behandlung von Patienten mit einer Chemotherapie induzierten Anämie

Die Symptome und Folgeerscheinungen einer Anämie können je nach Alter, Geschlecht und Begleitkrankheiten unterschiedlich sein; es ist daher eine individuelle ärztliche Beurteilung des klinischen Verlaufs und des Krankheitszustands für den einzelnen Patienten erforderlich.

ERYPO sollte bei Patienten mit Anämie (z.B. Hämoglobinkonzentration ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) angewendet werden.

Die Anfangsdosis ist 150 I.E./kg subkutan, 3 mal pro Woche.

Alternativ kann ERYPO mit einer Anfangsdosis von 450 I.E./kg subkutan, 1 mal pro Woche verabreicht werden.

Eine geeignete Anpassung der Dosis sollte durchgeführt werden, um die Hämoglobinkonzentrationen im gewünschten Bereich zwischen 10 g/dl und 12 g/dl (6,2 bis 7,5 mmol/l) zu halten.

Aufgrund einer intraindividuellen Variabilität können gelegentlich einzelne Hämoglobinkonzentrationen bei einem Patienten über oder unter der gewünschten Hämoglobinkonzentration liegen. Bei Schwankungen der Hämoglobinkonzentration ist auf eine entsprechende Dosiseinstellung unter Berücksichtigung einer Hämoglobinkonzentration von 10 g/dl (6,2 mmol) bis 12 g/dl (7,5 mmol/l) zu achten. Eine anhaltende Hämoglobinkonzentration von über 12 g/dl (7,5 mmol/l) sollte vermieden werden; Richtlinien für eine entsprechende Dosisanpassung bei Hämoglobinwerten über 12 g/dl (7,5 mmol/l) werden nachstehend beschrieben.

Wenn nach 4 Behandlungswochen die Hämoglobinkonzentration um mindestens 1 g/dl (0,62 mmol/l) oder die Retikulozytenzahl um ≥ 40.000 Zellen/ μ l gegenüber dem Ausgangswert angestiegen ist, soll die Dosis von 150 I.E./kg dreimal pro Woche oder 450 I.E./kg einmal pro Woche beibehalten werden.

Wenn der Anstieg der Hämoglobinkonzentration < 1 g/dl ($< 0,62$ mmol/l) bzw. die Retikulozytenzahl < 40.000 Zellen/ μ l gegenüber dem Ausgangswert angestiegen ist, soll die Dosis auf 300 I.E./kg dreimal pro Woche angehoben werden. Wenn nach weiteren 4 Behandlungswochen mit 300 I.E./kg dreimal pro Woche die Hämoglobinkonzentration um ≥ 1 g/dl ($\geq 0,62$ mmol/l) oder die Retikulozytenzahl um ≥ 40.000 Zellen/ μ l angestiegen ist, soll die Dosis von 300 I.E./kg dreimal pro Woche beibehalten werden.

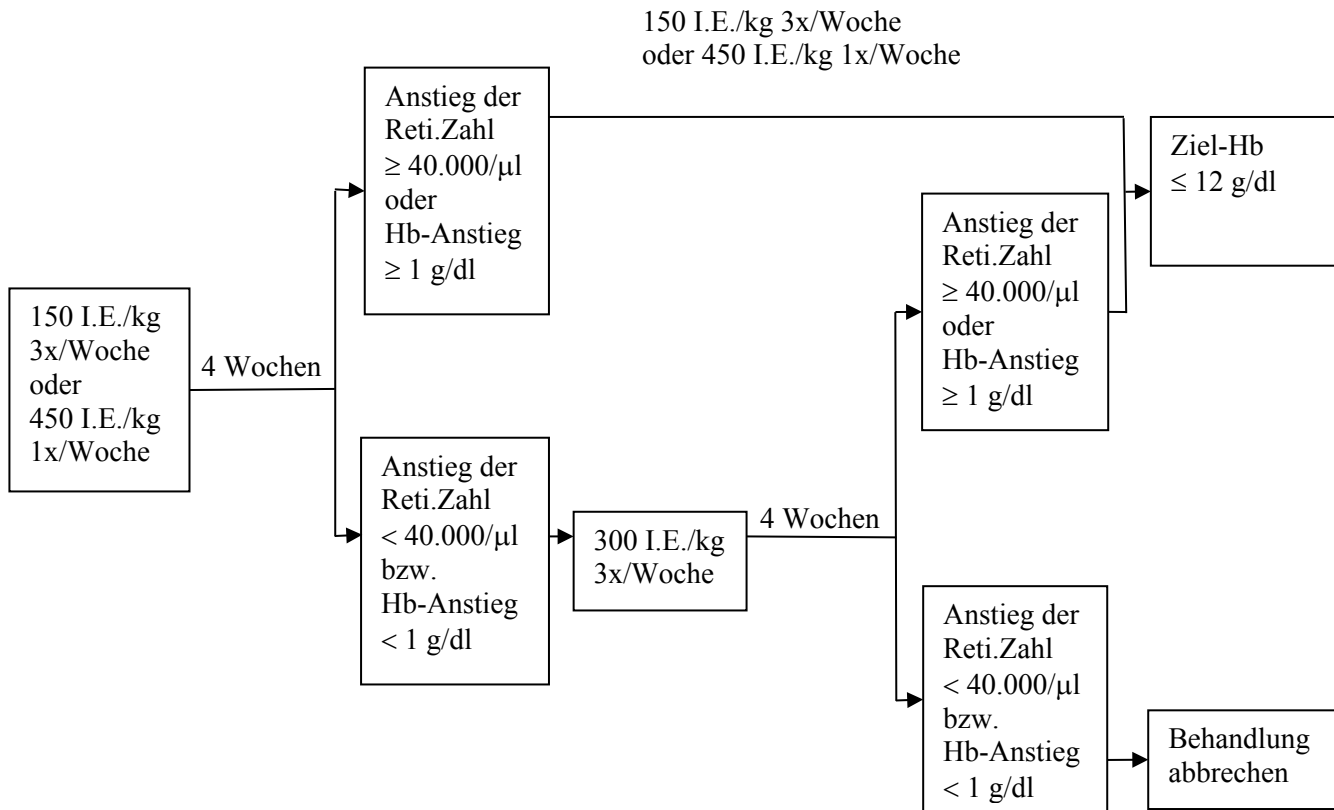
Ist dagegen die Hämoglobinkonzentration um < 1 g/dl ($< 0,62$ mmol/l) bzw. die Retikulozytenzahl um < 40.000 Zellen/ μ l gegenüber dem Ausgangswert angestiegen, ist ein Ansprechen auf die Epoetin alfa - Therapie unwahrscheinlich und die Behandlung soll abgebrochen werden.

Dosisanpassung zur Aufrechterhaltung einer Hämoglobinkonzentration zwischen 10 g/dl und 12 g/dl

Wenn der monatliche Anstieg der Hämoglobinkonzentration mehr als 2 g/dl (1,25 mmol/l) ist oder falls die Hämoglobinkonzentration 12 g/dl (7,5 mmol/l) überschreitet, ist die ERYPO-Dosis um etwa 25 bis 50% zu reduzieren.

Wenn die Hämoglobinkonzentration 13 g/dl (8,1 mmol/l) überschreitet, ist die Therapie zu unterbrechen bis sie unter 12 g/dl (7,5 mmol/l) gefallen ist. Die Wiederaufnahme der ERYPO Therapie erfolgt dann mit einer um 25% reduzierten Dosis.

Die empfohlene Dosierung wird in folgendem Diagramm beschrieben:



Die Patienten sind engmaschig zu überwachen, um sicherzustellen, dass die niedrigste zugelassene Dosis des Erythropoiese-stimulierenden Wirkstoffs (ESA) eingesetzt wird, die eine entsprechende Kontrolle der Anämie und ihrer Symptome gewährleistet.

Nach Beendigung der Chemotherapie soll die Behandlung mit Epoetin alfa einen Monat lang fortgesetzt werden.

Behandlung von erwachsenen chirurgischen Patienten, die an einem autologen Blutspendeprogramm teilnehmen

Patienten mit leichter Anämie (Hämatokrit 33 bis 39%), die einen Blutvolumenersatz ≥ 4 Einheiten Blut benötigen, sollen mit ERYPO in einer Dosierung von 600 I.E./kg intravenös zweimal pro Woche für 3 Wochen vor der Operation behandelt werden. Zum Zeitpunkt der Blutspende sollte ERYPO am Ende der Blutentnahme verabreicht werden.

Behandlung von Erwachsenen, bei denen ein großer elektiver orthopädischer Eingriff vorgesehen ist

Die empfohlene Dosierung beträgt 600 I.E./kg ERYPO, subkutan, einmal wöchentlich über drei Wochen (Tag 21, 14 und 7) vor dem operativen Eingriff und am Tag des Eingriffs (Tag 0).

Falls medizinisch indiziert, kann die präoperative Zeit auf weniger als drei Wochen verkürzt werden. Hierbei soll ERYPO präoperativ 300 I.E./kg, subkutan, an jeweils 10 aufeinanderfolgenden Tagen vor, am Tag des Eingriffs sowie 4 Tage unmittelbar danach angewendet werden.

Wenn der Hämoglobinwert präoperativ ≥ 15 g/dl erreicht, muss die Therapie mit ERYPO abgebrochen werden und es darf keine weitere Gabe mehr erfolgen.

Behandlung erwachsener Patienten mit Niedrig-Risiko-MDS (niedrig oder intermediär-1)

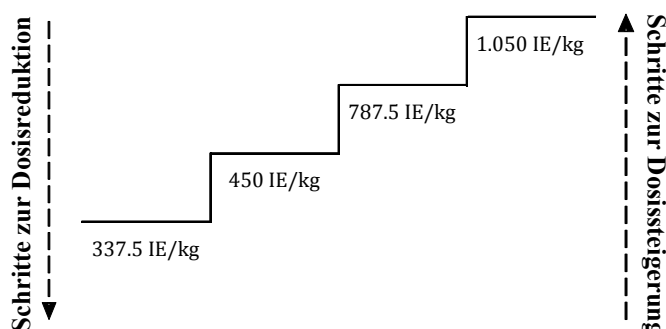
ERYPO sollte bei Patienten mit symptomatischer Anämie (z. B. Hämoglobinkonzentration ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) verabreicht werden.

Die empfohlene Anfangsdosierung beträgt 450 I.E./kg ERYPO (maximale Gesamtdosis von 40.000 I.E.), die einmal wöchentlich mit einem Abstand von mindestens 5 Tagen zwischen den Dosen subkutan verabreicht werden.

Entsprechende Dosisanpassungen sollten vorgenommen werden, um die Hämoglobinkonzentrationen im Zielbereich zwischen 10 g/dl und 12 g/dl (6,2 bis 7,5 mmol/l) zu halten. Es wird empfohlen, das anfängliche Ansprechen der Erythropoese 8 bis 12 Wochen nach Beginn der Behandlung zu beurteilen. Eine Erhöhung oder Reduktion der Dosis sollte jeweils um einen Dosisschritt erfolgen (siehe nachfolgendes Diagramm). Eine Hämoglobinkonzentration von mehr als 12 g/dl (7,5 mmol/l) sollte vermieden werden.

Dosissteigerung: Die Dosis sollte maximal 1.050 I.E./kg (Gesamtdosis 80.000 I.E.) wöchentlich nicht überschreiten. Falls der Patient nicht mehr anspricht oder die Hämoglobinkonzentration nach einer Dosisreduktion um ≥ 1 g/dl abfällt, sollte die Dosis um einen Dosisschritt angehoben werden. Zwischen den Dosissteigerungen sollte ein Abstand von mindestens 4 Wochen liegen.

Dosiserhaltung und Dosisreduktion: Die Gabe von Epoetin alfa sollte unterbrochen werden, wenn die Hämoglobinkonzentration 12 g/dl (7,5 mmol/l) übersteigt. Sobald die Hämoglobinkonzentration auf < 11 g/dl gefallen ist, kann die Gabe je nach ärztlicher Beurteilung mit der gleichen Dosis oder einer um einen Dosisschritt darunterliegenden Dosis wieder aufgenommen werden. Bei einem raschen Anstieg der Hämoglobinkonzentration (> 2 g/dl über 4 Wochen) sollte die Senkung der Dosis um einen Dosisschritt in Betracht gezogen werden.



Symptome der Anämie und Folgeerscheinungen können abhängig von Alter, Geschlecht und Komorbiditäten variieren; eine ärztliche Bewertung des klinischen Krankheitsverlaufes und -zustandes bei jedem einzelnen Patienten ist notwendig.

Kinder und Jugendliche

Behandlung der symptomatischen Anämie bei Kindern und Jugendlichen mit chronischer Niereninsuffizienz unter Hämodialyse

Die Symptome und Folgeerscheinungen der Anämie können abhängig von Alter, Geschlecht und Komorbiditäten variieren; eine ärztliche Bewertung des klinischen Verlaufs und Krankheitszustands ist bei jedem einzelnen Patienten notwendig.

Der empfohlene Zielbereich der Hämoglobinkonzentration liegt bei Kindern und Jugendlichen zwischen 9,5 g/dl und 11 g/dl (5,9 bis 6,8 mmol/l). ERYPO sollte so angewendet werden, dass der Hämoglobinwert auf nicht mehr als 11 g/dl (6,8 mmol/l) erhöht wird. Ein Anstieg des Hämoglobins von mehr als 2 g/dl (1,25 mmol/l) über einen Zeitraum von 4 Wochen soll vermieden werden. Wenn dies auftritt, soll eine geeignete Dosisanpassung, wie angegeben, durchgeführt werden.

Die Patienten sollen engmaschig überwacht werden, um sicherzustellen, dass die niedrigste

zugelassene Dosis von ERYPO, die eine ausreichende Kontrolle der Anämie und der damit verbundenen Symptome ermöglicht, angewendet wird.

Die Behandlung mit ERYPO erfolgt in zwei Phasen – die Korrektur- und die Erhaltungsphase.

Bei pädiatrischen Hämodialysepatienten, bei denen ein intravenöser Zugang leicht verfügbar ist, ist die Anwendung vorzugsweise intravenös vorzunehmen.

Korrekturphase

Die Anfangsdosis beträgt 50 I.E./kg intravenös dreimal pro Woche.

Falls notwendig, ist die Dosis um 25 I.E./kg (dreimal pro Woche) zu erhöhen oder zu senken bis der gewünschte Hämoglobinkonzentrationswert zwischen 9,5 g/dl bis 11 g/dl (5,9 bis 6,8 mmol/l) erreicht ist (dies sollte in mindestens 4-wöchigen Abständen erfolgen).

Erhaltungsphase

Um die Hämoglobinwerte innerhalb des gewünschten Konzentrationsbereichs zwischen 9,5 g/dl bis 11 g/dl (5,9 bis 6,8 mmol/l) aufrechtzuerhalten, ist eine geeignete Anpassung der Dosis erforderlich.

Im Allgemeinen benötigen Kinder unter 30 kg höhere Erhaltungsdosen als Kinder über 30 kg und Erwachsene. Kinder und Jugendliche mit anfänglich sehr niedrigem Hämoglobinwert (< 6,8 g/dl oder < 4,25 mmol/l) benötigen möglicherweise höhere Erhaltungsdosen als Patienten, bei denen der anfängliche Hämoglobinwert höher ist (> 6,8 g/dl bzw. > 4,25 mmol/l).

Anämie bei Patienten mit chronischem Nierenversagen vor Initiierung einer Dialyse oder unter Peritonealdialyse

Die Sicherheit und Wirksamkeit von ERYPO bei Patienten mit chronischem Nierenversagen mit Anämie vor Initiierung einer Dialyse oder unter Peritonealdialyse sind nicht erwiesen. Derzeit verfügbare Daten zur subkutanen Anwendung von ERYPO für diese Populationen sind in Abschnitt 5.1 beschrieben, es kann aber keine Dosierungsempfehlung gemacht werden.

Kinder und Jugendliche mit chemotherapieinduzierter Anämie

Die Sicherheit und Wirksamkeit von ERYPO bei Kindern und Jugendlichen, die Chemotherapie erhalten sind nicht erwiesen (siehe Abschnitt 5.1).

Kinder und Jugendliche in einem autologen Blutspendeprogramm

Die Sicherheit und Wirksamkeit von ERYPO bei Kindern und Jugendlichen sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Kinder und Jugendliche, bei denen ein großer elektiver orthopädischer Eingriff vorgesehen ist

Die Sicherheit und Wirksamkeit von ERYPO bei Kindern und Jugendlichen sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Vorsichtsmaßnahmen vor der Handhabung oder während der Anwendung des Arzneimittels

Vor der Anwendung soll die ERYPO Fertigspritze Raumtemperatur erreichen; dies dauert gewöhnlich 15 bis 30 Minuten.

Behandlung der symptomatischen Anämie bei Erwachsenen mit chronischer Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, bei denen ein intravenöser Zugang routinemäßig

verfügbar ist (Hämodialysepatienten), soll die Verabreichung vorzugsweise intravenös erfolgen.

In Fällen, in denen ein intravenöser Zugang nicht leicht verfügbar ist (noch nicht dialysepflichtige Patienten und Peritonealdialysepatienten), kann ERYPO subkutan verabreicht werden.

Behandlung erwachsener Patienten mit chemotherapieinduzierter Anämie

ERYPO soll als subkutane Injektion verabreicht werden.

Behandlung erwachsener chirurgischer Patienten in einem autologen Blutspendeprogramm

ERYPO soll intravenös verabreicht werden.

Behandlung Erwachsener, bei denen ein großer elektiver orthopädischer Eingriff vorgesehen ist

ERYPO soll als subkutane Injektion verabreicht werden.

Behandlung erwachsener Patienten mit Niedrig-Risiko-MDS (niedrig oder intermediär-1)

ERYPO sollte als subkutane Injektion verabreicht werden.

Behandlung der symptomatischen Anämie bei Kindern und Jugendlichen mit chronischer Niereninsuffizienz unter Hämodialyse

Bei Kindern und Jugendlichen mit chronischer Niereninsuffizienz, bei denen ein intravenöser Zugang routinemäßig verfügbar ist (Hämodialysepatienten), soll die Verabreichung von ERYPO vorzugsweise intravenös erfolgen.

Intravenöse Injektion

Verabreichung über mindestens ein bis fünf Minuten in Abhängigkeit von der Gesamtdosis. Bei Hämodialysepatienten kann die Bolus-Injektion während der Dialyse-Behandlung über einen geeigneten Zugang in das Dialysesystem verabreicht werden. Alternativ kann die Injektion am Ende der Dialyse-Behandlung über den Venenkatheter gegeben werden, wenn anschließend mit 10 ml isotonischer Kochsalzlösung nachgespült wird, um sicherzustellen, dass Epoetin alfa vollständig in den Kreislauf gelangt (siehe Dosierung, ***Erwachsene Hämodialysepatienten***).

Bei Patienten, die auf die Behandlung mit grippeähnlichen Symptomen reagieren, ist eine langsamere Injektion vorzuziehen (siehe Abschnitt 4.8).

ERYPO darf nicht als intravenöse Infusion gegeben oder mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Subkutane Injektion

Ein maximales Volumen von 1 ml pro Injektionsstelle sollte im Allgemeinen nicht überschritten werden. Größere Injektionsvolumina sollten auf mehrere Injektionsstellen verteilt werden.

Die Injektionen sollen vorzugsweise in den Oberschenkel oder in die vordere Bauchwand gegeben werden.

In den Situationen, in denen der behandelnde Arzt bestimmt, dass ein Patient oder eine Pflegekraft ERYPO sicher und effektiv subkutan anwenden kann, sollte eine Einweisung in die richtige Dosierung und Verabreichung erfolgen.

Wie bei jedem injizierbaren Arzneimittel ist zu prüfen, dass weder Schwebepartikel in der Lösung noch Farbveränderungen vorhanden sind.

Teilstriche

Das Etikett der Fertigspritze zeigt nummerierte Teilstriche für die anteilige Anwendung einer Dosis (siehe Abschnitt 6.6). Dennoch ist dieses Produkt nur zur einmaligen Anwendung bestimmt. Es soll

nur eine Dosis ERYPO je Fertigspritze entnommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Patienten, die auf Grund einer Behandlung mit Erythropoietinen eine reine Erythrozytenaplasie (Erythroblastopenie) / Pure Red Cell Aplasia (PRCA) entwickeln, dürfen weder ERYPO noch andere Erythropoietine erhalten [siehe Abschnitt 4.4 - reine Erythrozytenaplasie (Erythroblastopenie)].

Unkontrollierter Bluthochdruck.

Alle Gegenanzeigen, die bei einem autologen Blutspendeprogramm beachtet werden müssen, sind bei Patienten, die ERYPO erhalten, ebenfalls zu berücksichtigen.

Die Anwendung von ERYPO ist bei Patienten, die für einen großen elektiven orthopädischen Eingriff vorgesehen sind und die nicht an einem autologen Blutspendeprogramm teilnehmen können, kontraindiziert, wenn schwere koronare Herzkrankheit, periphere arterielle Erkrankung, vaskuläre Erkrankung der Karotiden oder cerebrovaskuläre Erkrankung vorliegen, einschließlich Patienten, die vor kurzem einen Herzinfarkt oder ein cerebrovaskuläres Ereignis erlitten haben.

Chirurgische Patienten, bei denen keine adäquate Thromboseprophylaxe durchgeführt werden kann.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, sollten der Handelsname und die Chargennummer des verabreichten Arzneimittels in der Patientenakte klar angegeben werden.

Allgemein

Bei allen Patienten, die mit Epoetin alfa behandelt werden, soll der Blutdruck engmaschig überwacht und gegebenenfalls behandelt werden. Epoetin alfa soll mit Vorsicht bei unbehandeltem, unzureichend behandeltem oder schlecht einstellbarem Bluthochdruck angewendet werden. Eine zusätzliche oder eine Steigerung der etablierten antihypertensiven Therapie kann notwendig sein. Ist der Blutdruck nicht kontrollierbar, soll die Epoetin alfa -Behandlung beendet werden.

Hypertensive Krisen mit Enzephalopathie und Krampfanfällen, die der sofortigen Aufmerksamkeit eines Arztes und intensivmedizinischer Versorgung bedürfen, sind während der Therapie mit Epoetin alfa auch bei Patienten mit zuvor normalem oder niedrigem Blutdruck aufgetreten. Besondere Aufmerksamkeit sollte plötzlich auftretenden, stechenden, migräneartigen Kopfschmerzen als möglichem Warnsignal gegeben werden (siehe Abschnitt 4.8).

Epoetin alfa sollte bei Patienten mit Epilepsie, Krampfanfällen in der Anamnese oder Erkrankungen, die mit einer Prädisposition für Anfallsaktivität verbunden sind, wie ZNS-Infektionen und Hirnmetastasen, mit Vorsicht angewendet werden.

Bei Patienten mit chronischer Leberinsuffizienz ist Vorsicht geboten. Die Sicherheit von Epoetin alfa wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen nicht erwiesen.

Bei Patienten, die ESAs erhalten, wurde eine erhöhte Inzidenz thrombotischer vaskulärer Ereignisse (TVEs) beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Diese umfassen venöse und arterielle Thrombosen und Embolien (einschließlich einiger mit tödlichem Ausgang), wie tiefe Venenthrombose, Lungenembolie, retinale Thrombose und Herzinfarkt. Außerdem wurde über zerebrovaskuläre Ereignisse (einschließlich Hirninfarkt, Hirnblutung und vorübergehende ischämische Attacken) berichtet.

Das Risiko dieser TVEs sollte sorgfältig gegen die aus der Behandlung mit Epoetin alfa resultierenden Vorteile abgewogen werden, besonders bei Tumorpatienten mit vorbestehenden Risikofaktoren für TVE wie Adipositas, TVEs in der Anamnese (z. B. tiefe Venenthrombose, Lungenembolie und Schlaganfall).

Bei allen Patienten sollten die Hämoglobinwerte engmaschig überwacht werden, da bei Behandlung von Patienten mit Hämoglobinwerten über dem Zielwert für eine Anwendung ein möglicherweise erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse und einen letalen Ausgang besteht.

Während der Epoetin alfa -Behandlung kann es innerhalb des Normbereiches zu einem leichten dosisabhängigen Anstieg der Thrombozytenzahl kommen. Dieser ist bei fortgesetzter Behandlung rückläufig. Zusätzlich wurde auch eine Thrombozytämie über dem Normbereich beschrieben. Es wird empfohlen die Thrombozytenzahl während der ersten 8 Wochen der Behandlung regelmäßig zu überwachen.

Alle anderen Ursachen einer Anämie (Eisen-, Folsäure- oder Vitamin-B₁₂-Mangel, Aluminiumintoxikation, Infektionen oder Entzündungen, Blutverlust, Hämolyse und Knochenmarkfibrose jeglicher Genese) sollten vor Beginn der Behandlung mit ERYPO und vor der Entscheidung die Dosis zu erhöhen berücksichtigt und behandelt werden. In den meisten Fällen fällt der Serumferritinwert simultan zum Anstieg des Hämatokritwerts ab. Um ein optimales Ansprechen auf ERYPO zu erzielen, müssen ausreichende Eisenspeicher gewährleistet sein und bei Bedarf muss eine Eisensubstitution erfolgen (siehe Abschnitt 4.2):

- Für Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz wird eine Eisensubstitution (200 bis 300 mg Fe²⁺/Tag oral für Erwachsene und 100 bis 200 mg Fe²⁺/Tag oral für Kinder) empfohlen, wenn der Serumferritinspiegel unter 100 ng/ml liegt.
- Für Tumorpatienten wird eine Eisensubstitution (200 bis 300 mg Fe²⁺/Tag oral) empfohlen, wenn die Transferrinsättigung unter 20% liegt.
- Patienten, die an einem autologen Blutspendeprogramm teilnehmen, sollten einige Wochen vor Beginn des autologen Blutspendeprogramms eine Eisensubstitution (200 mg Fe²⁺/Tag oral) erhalten, um vor Beginn und während der Behandlung mit ERYPO hohe Eisenreserven zu erzielen.
- Patienten, bei denen ein großer elektiver orthopädischer Eingriff vorgesehen ist, sollten während der gesamten Behandlung mit ERYPO eine Eisensubstitution (200 mg Fe²⁺/Tag oral) erhalten. Um ausreichende Eisenreserven zu erzielen, sollte die Eisensubstitution möglichst vor Beginn der Therapie mit ERYPO eingeleitet werden.

Bei Patienten, die mit Epoetin alfa behandelt wurden, hat sich sehr selten die Entwicklung oder die Verschlechterung einer Porphyrie gezeigt. Epoetin alfa soll bei Patienten mit Porphyrie mit Vorsicht angewendet werden.

Es wurde über schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen (SCARs), einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxisch, epidermaler Nekrolyse (TEN), die lebensbedrohlich oder tödlich sein können, im Zusammenhang mit Epoetin-Behandlungen berichtet. Schwerere Fälle wurden im Zusammenhang mit langwirkenden Epoetinen beobachtet.

Zum Zeitpunkt der Verschreibung sollten die Patienten auf die Anzeichen und Symptome hingewiesen und engmaschig im Hinblick auf Hautreaktionen überwacht werden. Wenn Anzeichen und Symptome, die auf diese Reaktionen hinweisen, auftreten, sollte die Behandlung mit ERYPO unverzüglich beendet und eine alternative Behandlung in Betracht gezogen werden.

Wenn ein Patient aufgrund der Anwendung von ERYPO eine schwere Hautreaktion, wie SJS oder TEN, entwickelt, darf bei dem Patienten die Behandlung mit ERYPO zu keinem Zeitpunkt erneut begonnen werden.

Die Nadelhülle der Fertigspritze enthält trockenen Naturkautschuk (ein Derivat von Latex), der bei latexempfindlichen Personen schwere allergische Reaktionen hervorrufen kann.

Patienten dürfen nur unter geeigneter Überwachung von einem ESA zu einem anderen umgestellt werden.

Reine Erythrozytenaplasie (Erythroblastopenie)

Reine Erythrozytenaplasie (PRCA), verursacht durch Antikörper, hat sich nach monate- bis jahrelanger Epoetin alfa-Behandlung gezeigt. Es liegen auch Fallberichte über Patienten mit Hepatitis C vor, die mit Interferon und Ribavirin behandelt wurden und gleichzeitig ESA's erhielten. Epoetin alfa ist zur Behandlung einer Anämie im Zusammenhang mit Hepatitis C nicht zugelassen.

Bei Patienten, bei denen plötzlich eine mangelnde Wirksamkeit auftritt, die durch eine Hämoglobinabnahme (1-2 g/dl pro Monat), verbunden mit einem erhöhten Transfusionsbedarf definiert wurde, muss eine Retikulozytenbestimmung durchgeführt werden und typische Gründe für ein Nicht-Ansprechen (z.B. Eisen, Folsäure oder Vitamin B₁₂-Mangel, Aluminiumintoxikation, Infektion oder Entzündung, Blutverlust und Hämolyse und Knochenmarkfibrose jeglicher Genese) müssen untersucht werden.

Eine paradoxe Abnahme des Hämoglobinwerts und die Entwicklung einer schweren Anämie in Verbindung mit niedrigen Retikulozytenzahlen sollen Anlass zum Absetzen der Behandlung mit Epoetin alfa und zur Durchführung einer Untersuchung auf Anti-Erythropoetin-Antikörper sein. Zur Diagnose von PRCA soll auch eine Knochenmark-Untersuchung in Betracht gezogen werden.

Es darf keine andere ESA-Therapie auf Grund des Risikos einer Kreuzreaktion begonnen werden.

Behandlung von symptomatischer Anämie bei Erwachsenen und Kindern mit chronischem Nierenversagen

Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, die mit ERYPO behandelt werden, sollte der Hämoglobinspiegel bis zum Erreichen eines stabilen Hämoglobinwerts regelmäßig und anschließend in größeren Abständen kontrolliert werden.

Bei Patienten mit chronischem Nierenversagen soll der Hämoglobinanstieg ungefähr 1 g/dl (0,62 mmol/l) pro Monat betragen und soll 2 g/dl (1,25 mmol/l) pro Monat nicht überschreiten, um das Risiko einer Zunahme des Bluthochdrucks zu minimieren.

Bei Patienten mit chronischem Nierenversagen sollte die Hämoglobinerhaltungskonzentration nicht dauerhaft über der Obergrenze des Hämoglobinzielwerts nach Empfehlung in Abschnitt 4.2 liegen. In klinischen Prüfungen wurde ein erhöhtes Risiko für einen Tod und schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse beobachtet, wenn ESAs angewendet wurden um einen Bereich einer Hämoglobinkonzentration von über 12 g/dl (7,5 mmol/l) zu erreichen.

Kontrollierte klinische Prüfungen konnten keinen signifikanten, auf die Anwendung von Epoetinen zurückführbaren Nutzen zeigen, wenn der Hämoglobinwert über jenem Wert lag, der zur Kontrolle der Symptome der Anämie und zur Vermeidung von Bluttransfusionen erforderlich war.

Bei Patienten mit chronischem Nierenversagen sollen Dosissteigerungen von ERYPO mit Vorsicht durchgeführt werden, da stark steigende Epoetin Dosen mit einem erhöhten Risiko für Mortalität, schwerwiegenden kardiovaskulären und zerebrovaskulären Ereignissen verbunden sein können. Bei Patienten mit einer geringen Hämoglobinansprechrates auf Epoetine sollten alternative Erklärungen für die geringe Ansprechrates in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.2 und 5.1).

Patienten mit chronischem Nierenversagen, die mit Epoetin alfa subkutan behandelt werden, müssen regelmäßig auf Verlust der Wirksamkeit, definiert als fehlende oder verminderte Reaktion auf die Behandlung mit Epoetin alfa bei Patienten, die bisher auf eine derartige Therapie angesprochen haben, überwacht werden. Dies ist durch eine anhaltende Hämoglobin-Abnahme trotz einer Dosissteigerung von Epoetin alfa gekennzeichnet (siehe Abschnitt 4.8).

Bei einige Patienten mit einem verlängerten Epoetin alfa Dosierungsintervall (größer als einmal wöchentlich) ist es möglich, dass keine ausreichenden Hämoglobinwerte beibehalten werden (siehe Abschnitt 5.1) und eine Erhöhung der Epoetin alfa Dosierung kann erforderlich sein. Die Hämoglobinwerte sollten regelmäßig überprüft werden.

Shunt-Thrombosen wurden bei Hämodialysepatienten beobachtet, vor allem bei Patienten mit Neigung zu Hypotonie oder mit Komplikationen an den arteriovenösen Fisteln (z.B. Stenosen, Aneurysmen, etc.). Eine frühzeitige Shuntrevision und Thromboseprophylaxe durch Gabe von z.B. Acetylsalicylsäure wird bei diesen Patienten empfohlen.

In Einzelfällen wurde über Hyperkaliämie berichtet obwohl die Kausalität nicht feststeht. Bei Patienten mit chronischem Nierenversagen sollen die Serumelektrolyte überwacht werden. Bei erhöhtem oder steigendem Kaliumwert soll, in Ergänzung zu einer geeigneten Behandlung der Hyperkaliämie, erwogen werden, die Epoetin alfa -Therapie bis zur Normalisierung der Kaliumwerte zu unterbrechen.

Aufgrund des Anstiegs des Hämatokrit im Rahmen der Epoetin alfa -Behandlung ist häufig eine Erhöhung der Heparin-Dosis während der Dialyse notwendig. Ein Verschluss des Dialysesystems ist bei nicht optimaler Heparinisierung möglich.

Nach zur Zeit vorliegenden Erkenntnissen wird durch die Behandlung der Anämie mit Epoetin alfa bei Erwachsenen mit Niereninsuffizienz die noch nicht dialysepflichtig sind, das Fortschreiten der Niereninsuffizienz nicht beschleunigt.

Behandlung von Patienten mit einer Chemotherapie induzierten Anämie

Bei Tumorpatienten, die mit Epoetin alfa behandelt werden, sollte der Hämoglobinspiegel bis zum Erreichen eines stabilen Hämoglobinwerts regelmäßig und anschließend in größeren Abständen kontrolliert werden.

Epoetine sind Wachstumsfaktoren, die in erster Linie die rote Blutzellproduktion anregen. Erythropoietin-Rezeptoren können auf der Oberfläche von verschiedenen Tumorzellen exprimiert sein. Wie bei allen Wachstumsfaktoren ist zu bedenken, dass Epoetine das Wachstum von Tumoren stimulieren könnten.

Ein Einfluss von ESA's auf die Tumorprogression oder eine verkürzte progressionsfreie Überlebenszeit kann nicht ausgeschlossen werden. In kontrollierten klinischen Studien war die Anwendung von Epoetin alfa und anderen ESAs mit verminderter lokoregionärer Tumorkontrolle oder verkürzter Gesamtüberlebenszeit verbunden:

- eine reduzierte lokoregionäre Kontrolle bei Patienten mit fortgeschrittenen Kopf- und Halstumoren unter Strahlentherapie bei Anwendung zur Erreichung eines Bereiches einer Hämoglobinkonzentration von über 14 g/dl (8,7 mmol/l).
- ein verkürztes Gesamtüberleben und eine erhöhte Mortalität aufgrund einer Krankheitsprogression nach 4 Monaten bei Patienten mit metastasiertem Brustkrebs, die eine Chemotherapie erhielten, bei Anwendung zur Erreichung einer Hämoglobinkonzentration von 12 bis 14 g/dl (7,5 bis 8,7 mmol/l).
- ein erhöhtes Mortalitätsrisiko bei Anwendung zur Erreichung eines Bereiches einer Hämoglobinkonzentration von 12 g/dl (7,5 mmol/l) bei Patienten mit aktiven malignen Erkrankungen, die weder eine Chemotherapie noch eine Strahlentherapie erhielten. ESAs sind nicht zur Anwendung bei solchen Patienten indiziert.
- in einer Primär-Analyse wurde in der Epoetin-alfa plus SOC (*standard of care*)-Gruppe eine Erhöhung des Risikos für PD (*documented progressive disease*) oder Tod um 9% beobachtet und ein um 15% erhöhtes Risiko bei Patienten mit metastasiertem Brustkrebs, die eine Chemotherapie erhielten und bei denen eine Hämoglobinkonzentration zwischen 10 und 12 g/dl (6,2 bis 7,5 mmol/l) angestrebt wurde, kann statistisch nicht ausgeschlossen werden.

Angesichts der klinischen Situation sollte die Behandlung mit Bluttransfusionen bei Krebspatienten mit Chemotherapie assoziierter Anämie bevorzugt werden. Einer Entscheidung zur

Gabe von rekombinantem Erythropoetin sollte eine Nutzen-Risiko-Bewertung unter Einbeziehung des Patienten vorausgehen, die die spezifische klinische Situation berücksichtigt. Die Nutzen-Risiko-Abwägung sollte die folgenden Faktoren einschließen: Art und Stadium des Tumors, Schwere der Anämie, die Lebenserwartung, das Umfeld, in dem der Patient behandelt wird sowie die Behandlungspräferenz des Patienten (siehe Abschnitt 5.1).

Bei Krebspatienten, die eine Chemotherapie erhalten und bei denen ein Transfusionsrisiko besteht, soll bei der Einschätzung, ob eine Epoetin alfa -Therapie zweckmäßig ist, die 2 bis 3wöchige Verzögerung zwischen einer ESA-Gabe und dem Erythropoietin-induzierten Auftreten von roten Blutkörperchen berücksichtigt werden.

Erwachsene, die vor einem chirurgischen Eingriff an einem autologen Blutspendeprogramm teilnehmen

Alle speziellen Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen, die mit einem autologen Blutspendeprogramm assoziiert sind, insbesondere routinemäßiger Volumenersatz, sollen berücksichtigt werden.

Erwachsene, bei denen ein großer elektiver orthopädischer Eingriff vorgesehen ist

Im perioperativen Umfeld sollten immer gute Blutmanagementpraktiken angewendet werden.

Patienten, die sich einem großen elektiven orthopädischen Eingriff unterziehen, haben ein erhöhtes Risiko für thrombotische und vaskuläre Erkrankungen, besonders bei einer zugrundeliegenden kardiovaskulären Erkrankung. Daher soll insbesondere bei diesen Patienten eine angemessene Thromboseprophylaxe erfolgen. Zusätzlich sollen spezielle Vorsichtsmaßnahmen bei Patienten mit Disposition für tiefe Venenthrombosen ergriffen werden. Weiterhin besteht ein erhöhtes Risiko bei Behandlung mit Epoetin alfa für Patienten mit einem Ausgangshämoglobinwert von >13 g/dl für postoperative thrombotische/vaskuläre Erkrankungen. Aus diesem Grunde soll bei Patienten mit einem Ausgangshämoglobinwert von >13 g/dl Epoetin alfa nicht gegeben werden.

Sonstige Bestandteile

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, und ist demnach nahezu „natriumfrei“.

Polysorbat 80

Dieses Arzneimittel enthält maximal 0,30 mg Polysorbat 80 (E 433) pro Fertigspritze entsprechend 0,30 mg/ml. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es gibt keine Hinweise, dass die Behandlung mit Epoetin alfa Einfluss auf die Verstoffwechselung anderer Arzneimittel hat. Arzneimittel, die die Erythropoese vermindern, verringern möglicherweise das Ansprechen auf Epoetin alfa.

Da Ciclosporin an Erythrozyten gebunden wird, besteht potentiell die Möglichkeit einer Wechselwirkung. Wird Epoetin alfa zusammen mit Ciclosporin angewendet, sollen die Blutspiegel von Ciclosporin kontrolliert und die Ciclosporindosis dem steigenden Hämatokrit angepasst werden.

Aus *in vitro*-Untersuchungen an Tumorgeweben ergeben sich keine Hinweise auf eine Wechselwirkung zwischen Epoetin alfa und G-CSF oder GM-CSF bezüglich hämatologischer Differenzierung oder Proliferation.

Bei Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs hatte die gleichzeitige Gabe von 40.000 I.E./ml Epoetin alfa subkutan und 6 mg/kg Trastuzumab keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Trastuzumab.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es gibt keine entsprechenden kontrollierten Studien bei schwangeren Frauen. Tierversuche zeigten eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Daraus folgt, dass Epoetin alfa in der Schwangerschaft nur angewendet werden soll, wenn der mögliche Nutzen das mögliche Risiko für den Feten rechtfertigt. Die Anwendung von Epoetin alfa wird bei schwangeren chirurgischen Patientinnen, die an einem autologen Blutspendeprogramm teilnehmen, nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob exogenes Epoetin alfa in die Muttermilch übertritt. Epoetin alfa ist bei stillenden Frauen mit Vorsicht anzuwenden. Eine Entscheidung, ob das Stillen fortzusetzen/abzubrechen ist oder die Epoetin alfa Therapie fortzusetzen/abzubrechen ist, sollte den Nutzen für das zu stillende Kind und den Nutzen für die Frau, die die Epoetin alfa Therapie erhalten soll, berücksichtigen.

Die Anwendung von Epoetin alfa wird bei stillenden chirurgischen Patientinnen, die an einem autologen Blutspendeprogramm teilnehmen, nicht empfohlen.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Beurteilung der potenziellen Wirkung von Epoetin alfa auf die männliche oder weibliche Fertilität vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien betreffend Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigste unerwünschte Wirkung im Verlauf der Behandlung mit Epoetin alfa ist ein dosisabhängiger Blutdruckanstieg oder eine Erhöhung einer bestehenden Hypertonie. Eine Überwachung des Blutdrucks sollte daher vor allem bei Behandlungsbeginn erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

Die häufigsten Nebenwirkungen, die in klinischen Prüfungen mit Epoetin alfa beobachtet wurden, sind Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Fieber und Kopfschmerzen. Grippeähnliche Symptome können besonders zu Beginn der Behandlung auftreten.

In Studien mit verlängertem Dosisintervall wurde bei erwachsenen Patienten mit Niereninsuffizienz, die noch nicht dialysepflichtig waren, über Atemwegsstörungen einschließlich Störungen der oberen Atemwege, verstopfte Nase und Nasopharyngitis berichtet.

Bei Patienten, die ESAs erhalten, wurde eine erhöhte Inzidenz thrombotischer vaskulärer Ereignisse (TVEs) beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Von insgesamt 3.417 Probanden in 25 randomisierten, doppelblinden, mit Placebo oder Standardtherapie kontrollierten Studien wurde das Gesamtsicherheitsprofil von ERYPO bei 2.094 anämischen Probanden beurteilt. Eingeschlossen waren 228 mit Epoetin alfa behandelte

Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz in 4 Studien zur chronischen Niereninsuffizienz (2 Studien mit Patienten während der Prä dialyse [n = 131] und 2 Studien mit Dialysepatienten [n = 97]); 1.404 mit Epoetin alfa behandelte Tumorpatienten in 16 Studien zur Anämie infolge einer Chemotherapie; 147 mit Epoetin alfa behandelte Probanden in 2 Studien zur autologen Blutspende; 213 mit Epoetin alfa behandelte Probanden in 1 Studie in der präoperativen Phase Setting und 102 behandelte Patienten in 2 Studien zum MDS. Die Nebenwirkungen, die in diesen Studien von $\geq 1\%$ der mit Epoetin alfa behandelten Patienten berichtet wurden, sind in nachstehender Tabelle aufgelistet.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

MedDRA-Systemorganklasse	Nebenwirkung (Ebene der bevorzugten Bezeichnung)	Häufigkeit
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Erythroblastopenie ³ , Thrombozythämie	Selten
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hyperkaliämie ¹	Gelegentlich
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit ³	Gelegentlich
	Anaphylaktische Reaktion ³	Selten
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Häufig
	Krampfanfälle	Gelegentlich
Gefäßerkrankungen	Hypertonie, venöse und arterielle Thrombosen ²	Häufig
	Hypertensive Krise ³	Nicht bekannt
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten	Häufig
	Kongestion der Atemwege	Gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen	Sehr häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Ausschlag	Häufig
	Urtikaria ³	Gelegentlich
	Angioneurotisches Ödem ³	Nicht bekannt
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Arthralgie, Knochenschmerzen, Myalgie, Schmerzen in den Extremitäten	Häufig
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	Akute Porphyrie ³	Selten
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber	Sehr häufig
	Schüttelfrost, grippeähnliche Symptome, Reaktion an der Injektionsstelle, periphere Ödeme	Häufig
	Arzneimittel unwirksam ³	Nicht bekannt
Untersuchungen	Erythropoetin-Antikörper positiv	Selten
¹ Häufig unter Dialyse ² Einschließlich arterieller und venöser sowie tödlicher und nicht-tödlicher Ereignisse wie z. B. tiefe Venenthrombosen, Lungenembolien, Netzhautthrombosen, arterielle Thrombosen (einschließlich Myokardinfarkte), zerebrovaskuläre Insulte (einschließlich Hirninfarkte und Hirnblutungen), transitorische ischämische Attacken, Shuntthrombosen (auch an den Dialysegeräten) sowie Thrombosen in arteriovenösen Shunt-Aneurysmen ³ Nähere Beschreibung im folgenden Abschnitt und/oder in Abschnitt 4.4		

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Über Überempfindlichkeitsreaktionen, wie Hautausschlag (einschließlich Urtikaria), anaphylaktische Reaktionen und angioneurotisches Ödem, wurde berichtet.

Es wurde über schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen (SCARs), einschließlich Stevens-

Johnson-Syndrom (SJS) und toxisch, epidermaler Nekrolyse (TEN), die lebensbedrohlich oder tödlich sein können, im Zusammenhang mit Epoetin-Behandlungen berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Hypertensive Krisen mit Enzephalopathie und Krampfanfällen, die der sofortigen Aufmerksamkeit eines Arztes und intensivmedizinischer Versorgung bedürfen, sind während der Therapie mit Epoetin alfa auch bei Patienten mit zuvor normalem oder niedrigem Blutdruck aufgetreten. Besondere Aufmerksamkeit sollte plötzlich auftretenden, stechenden, migräneartigen Kopfschmerzen als möglichem Warnsignal gegeben werden (siehe Abschnitt 4.4).

Über eine durch Antikörper verursachte Erythroblastopenie wurde sehr selten, d. h. in $< 1/10.000$ Fällen pro Patientenjahr, nach monate- bis jahrelanger Behandlung mit ERYPO berichtet (siehe Abschnitt 4.4). Es wurden mehr Fälle im Zusammenhang mit der subkutanen Verabreichung berichtet, als mit der intravenösen Verabreichung.

Behandlung erwachsener Patienten mit Niedrig-Risiko-MDS (niedrig oder intermediär-1)

In der randomisierten, placebo-kontrollierten multizentrischen Doppelblindstudie entwickelten 4 Patienten (4,7 %) TVEs (plötzlicher Tod, ischämischer Schlaganfall, Embolie und Phlebitis). Alle TVEs traten in der mit Epoetin alfa behandelten Gruppe in den ersten 24 Wochen der Studie auf. Bei drei Fällen wurde ein TVE bestätigt, während im verbleibenden Fall (plötzlicher Tod) das thromboembolische Ereignis nicht bestätigt wurde. Zwei Patienten wiesen signifikante Risikofaktoren auf (Vorhofflimmern, Herzinsuffizienz und Thrombophlebitis).

Kinder und Jugendliche mit chronischer Niereninsuffizienz unter Hämodialyse

Die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen mit chronischer Niereninsuffizienz unter Hämodialyse in klinischen Studien und nach Markteinführung ist begrenzt. In dieser Gruppe wurde über keine kinderspezifischen Nebenwirkungen berichtet, die nicht bereits in der oben erwähnten Tabelle genannt wurden oder welche, die nicht mit der zugrunde liegenden Erkrankung übereingestimmt haben.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Die therapeutische Breite von Epoetin alfa ist sehr groß. Überdosierung von Epoetin alfa kann zu Wirkungen führen, die die pharmakologischen Effekte des Hormons noch weiter verstärken können. Bei exzessiv hohen Hämoglobinwerten kann eine Phlebotomie durchgeführt werden. Wenn notwendig, sollen zusätzliche supportive Maßnahmen bereitgestellt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Antianämika, ATC-Code: B03XA01

Wirkmechanismus

Erythropoetin (EPO) ist ein Glykoproteinhormon, das hauptsächlich durch die Nieren als Reaktion auf eine Hypoxie gebildet wird. Es ist der Hauptregulator der Erythrozytenbildung. EPO ist an allen Phasen der Entwicklung der Erythrozyten beteiligt und entfaltet seine Wirkung hauptsächlich auf Ebene der erythroiden Vorläuferzellen. Nach Bindung von EPO an seinen Zelloberflächenrezeptor aktiviert es Transduktionssignalwege, die in die Apoptose eingreifen, und stimuliert die Proliferation der erythroiden Vorläuferzellen. Rekombinantes humanes EPO (Epoetin alfa), das in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters exprimiert wird, hat eine Aminosäuresequenz mit 165 Aminosäuren, die mit der des humanen, aus dem Urin isolierten EPO identisch ist; auf Basis funktioneller Assays sind die beiden nicht voneinander zu unterscheiden. Das scheinbare Molekulargewicht beträgt 32.000 bis 40.000 Dalton.

Erythropoietin ist ein Wachstumsfaktor, der in erster Linie die rote Blutzellproduktion anregt. Erythropoietin-Rezeptoren können auf der Oberfläche von verschiedenen Tumorzellen exprimiert werden.

Pharmakodynamische Wirkungen

Gesunde Probanden

Nach Einzeldosen (20.000 bis 160.000 I.E. subkutan) von Epoetin alfa wurde ein dosisabhängiges Ansprechen der untersuchten pharmakodynamischen Marker Retikulozyten, Erythrozyten und Hämoglobin beobachtet. Bei den prozentualen Veränderungen der Retikulozyten wurde ein eindeutiges Konzentrations-Zeit-Profil hinsichtlich Maximalwert und Rückkehr zum Ausgangswert beobachtet. Bei Erythrozyten und Hämoglobin wurde ein weniger eindeutiges Profil gesehen. Generell stiegen alle pharmakodynamischen Marker linear an und erreichten bei den höchsten Dosen ein maximales Ansprechen.

In weiteren pharmakodynamischen Studien wurden 40.000 I.E. einmal wöchentlich mit 150 I.E./kg dreimal wöchentlich verglichen. Trotz Unterschieden in den Konzentrations-Zeit-Profilen war das pharmakodynamische Ansprechen (gemessen anhand der prozentualen Veränderungen von Retikulozyten, Hämoglobin und Gesamterthrozyten) zwischen diesen Regimen vergleichbar. Weitere Studien verglichen das einmal wöchentliche Regime mit 40.000 I.E. Epoetin alfa mit zweimal wöchentlichen Dosen von 80.000 bis 120.000 I.E. subkutan. Insgesamt scheint auf Basis der Ergebnisse dieser pharmakodynamischen Studien bei gesunden Probanden das einmal wöchentliche Dosierungsschema mit 40.000 I.E. hinsichtlich der Erythrozytenbildung wirksamer zu sein als die zweimal wöchentlichen Regime, auch wenn in den einmal wöchentlichen und den zweimal wöchentlichen Regimen eine Ähnlichkeit der Retikulozytenbildung beobachtet wurde.

Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

Epoetin alfa stimuliert bei anämischen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz einschließlich Dialyse- und Prädialysepatienten die Erythropoese. Der erste Hinweis auf ein Ansprechen auf Epoetin alfa ist ein Anstieg der Retikulozytenzahl innerhalb von 10 Tagen, gefolgt von einem Anstieg von Erythrozytenzahl, Hämoglobin und Hämatokrit innerhalb von 2 bis 6 Wochen. Das Ansprechen des Hämoglobins variiert zwischen den Patienten und kann durch die Eisenreserven und das Vorliegen von Begleiterkrankungen beeinflusst werden.

Patienten mit chemotherapieinduzierter Anämie

Dreimal oder einmal wöchentlich verabreichtes Epoetin alfa erhöht bei anämischen Tumorkranken, die eine Chemotherapie erhalten, das Hämoglobin und verringert den Bedarf an Bluttransfusionen nach dem ersten Monat der Therapie.

In einer Studie zum Vergleich von 150 I.E./kg dreimal wöchentlich und 40.000 I.E. einmal wöchentlich bei gesunden Probanden und anämischen Tumorkranken waren die Zeitprofile der prozentualen Veränderungen der Retikulozyten, des Hämoglobins und der Gesamterthrozyten

zwischen den zwei Dosierungsregimen sowohl bei den gesunden Probanden als auch bei den Tumorpatienten ähnlich. Die AUCs der entsprechenden pharmakodynamischen Parameter waren zwischen dem Regime mit 150 I.E./kg dreimal wöchentlich und dem Regime mit 40.000 I.E. einmal wöchentlich bei gesunden Probanden und anämischen Tumorpatienten vergleichbar.

Erwachsene chirurgische Patienten in einem autologen Blutspendeprogramm

Epoetin alfa stimuliert die Erythrozytenbildung, steigert dadurch die autologe Blutgewinnung und begrenzt die Abnahme des Hämoglobins bei erwachsenen Patienten, von denen nicht zu erwarten ist, dass sie ihren gesamten perioperativen Blutbedarf vorher spenden können. Die größten Effekte werden bei Patienten mit niedrigem Hämoglobinwert (≤ 13 g/dl) beobachtet.

Patienten, bei denen ein großer elektiver orthopädischer Eingriff vorgesehen ist

Bei Patienten, die für einen großen elektiven orthopädischen Eingriff vorgesehen sind und vor dem Eingriff einen Hämoglobinwert von > 10 bis ≤ 13 g/dl aufweisen, vermindert Epoetin alfa das Risiko, Fremdbluttransfusionen zu benötigen, und beschleunigt die Erholung der erythroiden Vorläuferzellen (Anstieg der Hämoglobinspiegel, Hämatokritwerte und Retikulozytenzahlen).

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

Epoetin alfa wurde in klinischen Studien bei erwachsenen anämischen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz einschließlich Hämodialyse- und Prädialysepatienten zur Behandlung der Anämie und zur Aufrechterhaltung des Hämatokritwerts innerhalb eines Zielbereichs von 30 bis 36% untersucht.

In den klinischen Studien kam es bei Anfangsdosen von 50 bis 150 I.E./kg dreimal wöchentlich bei annähernd 95 % aller Patienten zu einem signifikanten Anstieg des Hämatokrits. Nach ungefähr zwei Behandlungsmonaten waren praktisch alle Patienten von Transfusionen unabhängig. Nachdem der Hämatokritzielwert erreicht war, wurde die Erhaltungsdosis bei jedem Patienten individuell ermittelt.

In den drei größten klinischen Studien mit erwachsenen Dialysepatienten betrug die mediane Erhaltungsdosis zur Aufrechterhaltung eines Hämatokritwerts zwischen 30 und 36% etwa 75 I.E./kg dreimal wöchentlich.

In einer doppelblinden, placebokontrollierten Multizenterstudie zur Untersuchung der Lebensqualität von Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz unter Hämodialyse wurde bei den mit Epoetin alfa behandelten Patienten im Vergleich zur Placebo-Gruppe nach sechsmonatiger Behandlung eine klinisch und statistisch signifikante Verbesserung der Lebensqualität nachgewiesen, gemessen an Müdigkeit, körperlichen Symptomen, Zusammenhänge und Depression (Kidney Disease Questionnaire). Patienten aus der mit Epoetin alfa behandelten Gruppe wurden auch in eine offene Verlängerungsstudie aufgenommen, in der Verbesserungen der Lebensqualität nachgewiesen wurden, die für weitere 12 Monate bestehen blieben.

Erwachsene Patienten mit Niereninsuffizienz, die noch nicht dialysepflichtig sind

In klinischen Studien, in denen noch nicht dialysepflichtige Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz mit Epoetin alfa behandelt wurden, betrug die durchschnittliche Behandlungsdauer fünf Monate. Diese Patienten sprachen auf Epoetin alfa ähnlich gut an wie die Dialysepatienten. Bei den noch nicht dialysepflichtigen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz kam es zu einem dosisabhängigen und anhaltenden Anstieg des Hämatokrits, wenn Epoetin alfa entweder intravenös oder subkutan verabreicht wurde. Ähnliche Anstiegsraten des Hämatokrits wurden beobachtet, wenn Epoetin alfa auf beiden Wegen verabreicht wurde. Darüber hinaus wurde gezeigt, dass wöchentliche Dosen von 75 bis 150 I.E./kg Epoetin alfa Hämatokritwerte von 36 bis 38% für bis zu sechs Monate aufrechterhielten.

In 2 Studien mit verlängertem Dosierungsintervall von ERYPO (3 mal pro Woche, einmal

wöchentlich, einmal alle 2 Wochen und einmal alle 4 Wochen) konnten einige Patienten mit verlängertem Dosierungsintervall adequate Hämoglobinwerte nicht beibehalten und erreichten Protokoll-definierte Hämoglobin-Absetzungskriterien (0% in den einmal wöchentlichen, 3,7% in den einmal alle 2 Wochen und 3,3% in der einmal alle 4 Wochen Gruppen).

Eine randomisierte prospektive Studie (CHOIR) beurteilte 1.432 anämische Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, die nicht dialysepflichtig waren. Die Patienten wurden der Behandlung mit Epoetin alfa mit dem Ziel zugeordnet, entweder einen anhaltenden Hämoglobinspiegel von 13,5 g/dl (höher als die empfohlene Hämoglobinkonzentration) oder von 11,3 g/dl zu erzielen. Ein großes kardiovaskuläres Ereignis (Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall oder stationärer Aufenthalt wegen Herzinsuffizienz) trat bei 125 (18 %) der 715 Patienten in der Gruppe mit dem höheren Hämoglobinwert im Vergleich zu 97 (14 %) der 717 Patienten in der Gruppe mit dem niedrigeren Hämoglobinwert (Hazard Ratio [HR] 1,3, 95% KI: 1,0, 1,7, p = 0,03) auf.

Gepoolte Post-hoc Analysen klinischer Studien mit ESAs wurden bei Patienten mit chronischem Nierenversagen durchgeführt (mit Dialyse, ohne Dialyse, bei Patienten mit Diabetes bzw. ohne Diabetes). Es wurde eine Tendenz für eine höhere Risikobewertung der Gesamtmortalität, kardiovaskulärer und zerebrovaskulärer Ereignisse festgestellt, die mit einer höheren kumulativen ESA Dosierung verbunden war, unabhängig vom Diabetes oder Dialysestatus (siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 4.4).

Behandlung von Patienten mit einer Chemotherapie induzierten Anämie

Epoetin alfa wurde in klinischen Studien an anämischen Krebspatienten mit Lymphomen und soliden Tumoren und Patienten unter verschiedenen Chemotherapieregimen einschließlich platinhaltiger und nicht platinhaltiger Regime untersucht. In diesen Studien erhöhte dreimal pro Woche und einmal wöchentlich verabreichtes Epoetin alfa nach dem ersten Behandlungsmonat das Hämoglobin und verringerte den Transfusionsbedarf bei anämischen Krebspatienten. In einigen Studien folgte der Doppelblindphase eine offene Phase, in der alle Patienten Epoetin alfa erhielten und eine Aufrechterhaltung der Wirkung beobachtet wurde.

Verfügbare Belege weisen darauf hin, dass Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen und mit soliden Tumoren sowie auch Patienten mit oder ohne Tumordinfiltration des Knochenmarks gleich auf die Therapie mit Epoetin alfa ansprechen. In den Chemotherapiestudien wurde in den Epoetin alfa- und Placebo-Gruppen anhand einer ähnlichen Konzentrations-Zeit-Kurve der Neutrophilen bei den mit Epoetin alfa und den mit Placebo behandelten Patienten eine vergleichbare Intensität der Chemotherapie nachgewiesen. Auch der Anteil der Patienten in den mit Epoetin alfa bzw. mit Placebo behandelten Gruppen, deren absolute Neutrophilenzahl unter 1.000 und 500 Zellen/ μ l fiel, war vergleichbar.

In einer prospektiven randomisierten, plazebokontrollierten Doppelblind-Studie bei 375 anämischen Patienten mit verschiedenen nicht-myeloischen Malignomen, die eine nicht-platinhaltige Chemotherapie erhielten, zeigte sich eine signifikante Verminderung anämiebedingter Folgen (z.B. Ermüdung, verminderte Energie und reduzierte Aktivität). Dies wurde mit folgenden Instrumenten und Skalen ermittelt: "Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia (FACT-An) general scale", "FACT-An fatigue scale" und "Cancer Linear Analogue Scale (CLAS)". Zwei andere, kleinere randomisierte Placebo-kontrollierte Studien zeigten keine signifikante Verbesserung der Lebensqualitäts-Parameter auf Grund der EORTC-QLQ-C30 Skala beziehungsweise der CLAS.

Überleben und Tumorprogression wurde in fünf großen kontrollierten Studien mit insgesamt 2.833 Patienten untersucht; vier dieser Studien waren doppelblind und plazebokontrolliert und eine war eine offene Studie. Für die Studien wurden entweder Patienten aufgenommen, die mit einer Chemotherapie behandelt wurden (zwei Studien), oder die Studien wurde bei Patientenpopulationen durchgeführt, für die ESAs nicht indiziert waren: Anämie bei Krebspatienten, die keine Chemotherapie erhielten, und Patienten mit Kopf- und Halstumoren, die eine Strahlentherapie erhielten. Der angestrebte Bereich der Hämoglobinkonzentration in zwei Studien lag bei >13 g/dl; bei den restlichen drei Studien war er 12 bis 14 g/dl. In der offenen Studie ergab sich kein Unterschied im Gesamtüberleben zwischen den mit rekombinantem humanen Erythropoietin behandelten Patienten und der Kontrollgruppe. Bei den vier plazebokontrollierten Studien lagen die Hazard Ratios für das

Gesamtüberleben in einem Bereich zwischen 1,25 und 2,47 zugunsten der Kontrollgruppe. Diese Studien zeigten bei Patienten mit Anämie in Verbindung mit verschiedenen häufigen Krebsformen durchwegs eine unerklärliche und statistisch signifikant höhere Mortalität für die mit rekombinantem humanen Erythropoietin behandelten Patienten im Vergleich zu der Kontrollgruppe. Die Ergebnisse für das Gesamtüberleben in diesen Studien konnten nicht zufriedenstellend mit den Unterschieden in der Inzidenz von Thrombosen und damit verbundenen Komplikationen zwischen den Patienten mit rekombinanten humanen Erythropoietin und den Patienten in der Kontrollgruppe erklärt werden.

Darüber hinaus wurde eine Datenanalyse auf Patientenebene zu mehr als 13.900 Tumorpatienten (Chemo-, Radio-, Chemoradiotherapie oder keine Behandlung) durchgeführt, die an 53 kontrollierten klinischen Studien mit verschiedenen Epoetinen teilnahmen. Die Metaanalyse der Gesamtüberlebensdaten ergab eine Punktschätzung der Hazard-Ratio von 1,06 zugunsten der Kontrollen (95%-Konfidenzintervall: 1,00, 1,12; 53 Studien und 13.933 Patienten); für die Tumorpatienten unter Chemotherapie betrug die Hazard-Ratio für das Gesamtüberleben 1,04 (95%-Konfidenzintervall: 0,97, 1,11; 38 Studien und 10.441 Patienten). Metaanalysen weisen außerdem übereinstimmend auf ein signifikant erhöhtes relatives Risiko thromboembolischer Ereignisse bei Tumorpatienten hin, die rekombinantes humanes Erythropoietin erhalten (siehe Abschnitt 4.4).

Es wurde eine randomisierte, offene, multizentrische Studie mit 2.098 anämischen Frauen mit metastasiertem Brustkrebs durchgeführt, die eine Erstlinien- oder Zweitlinien-Chemotherapie erhielten. Dies war eine nicht-Unterlegenheits-Studie, die dazu bestimmt war, ein 15% erhöhtes Risiko für eine Tumorprogression oder Tod durch Epoetin alfa plus SOC (*standard of care*) im Vergleich zu SOC alleine auszuschließen. Zum Zeitpunkt des klinischen Cut-off betrug das mediane progressionsfreie Überleben (PFS, *progression free survival*) je nach Beurteilung der Erkrankungsprogression durch den Prüfarzt in jedem Arm 7,4 Monate (Hazard-Ratio 1,09; 95% Konfidenzintervall: 0,99; 1,20) und zeigte, dass das Studienziel nicht erreicht wurde. Im Epoetin alfa plus SOC-Arm erhielten signifikant weniger Patienten RBC-Transfusionen (5,8% im Vergleich zu 11,4%); allerdings hatten wesentlich mehr Patienten im Epoetin alfa plus SOC-Arm thrombotische vaskuläre Ereignisse (2,8% im Vergleich zu 1,4%). Zum Zeitpunkt der abschließenden Analyse wurden 1.653 Todesfälle gemeldet. Das mediane Gesamtüberleben in der Epoetin-alfa plus SOC-Gruppe betrug 17,8 Monate im Vergleich zu 18,0 Monaten in der Gruppe mit SOC alleine (HR 1,07; 95% KI: 0,97; 1,18). Die mediane Zeit bis zur Progression (TTP, *time to progression*) betrug basierend auf der durch den Prüfarzt bestimmten Erkrankungsprogression (PD, *progressive disease*) in der Epoetin-alfa plus SOC-Gruppe 7,5 Monate und in der Gruppe mit SOC alleine 7,5 Monate (HR 1,099; 95% KI: 0,998; 1,210). Die mediane Zeit bis zur Progression (TTP) betrug basierend auf der durch einen unabhängigen Untersuchungsausschuss (IRC, *Independent Review Committee*) bestimmten Erkrankungsprogression (PD) in der Epoetin-alfa plus SOC-Gruppe 8,0 Monate und in der Gruppe mit SOC alleine 8,3 Monate (HR 1,033; 95% KI: 0,924; 1,156).

Patienten in einem autologen Blutspendeprogramm

Die Wirkung von Epoetin alfa hinsichtlich der Förderung der autologen Blutspende bei Patienten mit niedrigen Hämatokritwerten ($\leq 39\%$ und keine zugrunde liegende Anämie infolge Eisenmangel), die für einen großen orthopädischen Eingriff vorgesehen waren, wurde in einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie an 204 Patienten und in einer einfachblinden, placebokontrollierten Studie an 55 Patienten geprüft.

In der Doppelblindstudie wurden die Patienten intravenös mit 600 I.E./kg Epoetin alfa einmal täglich alle 3 bis 4 Tage über 3 Wochen (insgesamt 6 Dosen) oder mit Placebo behandelt. Im Durchschnitt waren die mit Epoetin alfa behandelten Patienten in der Lage, signifikant mehr Einheiten Blut zu spenden (4,5 Einheiten) als die mit Placebo behandelten Patienten (3,0 Einheiten).

In der einfachblinden Studie wurden die Patienten intravenös mit 300 I.E./kg oder 600 I.E./kg Epoetin alfa einmal täglich alle 3 bis 4 Tage über 3 Wochen (insgesamt 6 Dosen) oder mit Placebo behandelt. Die mit Epoetin alfa behandelten Patienten waren ebenfalls in der Lage, signifikant mehr Einheiten Blut zu spenden (Epoetin alfa 300 I.E./kg = 4,4 Einheiten; Epoetin alfa 600 I.E./kg = 4,7 Einheiten) als die mit Placebo behandelten Patienten (2,9 Einheiten).

Die Therapie mit Epoetin alfa senkte das Risiko der Fremdblutexposition um 50 % im Vergleich zu den Patienten, die kein Epoetin alfa erhielten.

Patienten, bei denen ein großer elektiver orthopädischer Eingriff vorgesehen ist

Die Wirkung von Epoetin alfa (300 I.E./kg oder 100 I.E./kg) auf die Exposition gegenüber Fremdbluttransfusionen wurde in einer placebokontrollierten klinischen Doppelblindstudie an erwachsenen Patienten ohne Eisenmangel untersucht, die für eine große elektive orthopädische Hüft- oder Knieoperation vorgesehen waren. Epoetin alfa wurde subkutan 10 Tage lang vor der Operation, am Tag der Operation und weitere 4 Tage nach der Operation verabreicht. Die Patienten wurden nach ihrem Ausgangshämoglobinwert stratifiziert (≤ 10 g/dl, > 10 bis ≤ 13 g/dl und > 13 g/dl).

Epoetin alfa 300 I.E./kg reduzierte bei Patienten mit einem Ausgangshämoglobinwert von > 10 bis ≤ 13 g/dl das Risiko einer Fremdbluttransfusion signifikant. 16% der mit Epoetin alfa 300 I.E./kg, 23% der mit Epoetin alfa 100 I.E./kg und 45% der mit Placebo behandelten Patienten benötigten eine Transfusion.

In einer offenen Parallelgruppenstudie mit erwachsenen Patienten ohne Eisenmangel und mit einem Ausgangshämoglobinwert von ≥ 10 bis ≤ 13 g/dl, die für eine große Hüft- oder Knieoperation vorgesehen waren, wurde Epoetin alfa 300 I.E./kg, das täglich subkutan 10 Tage lang vor der Operation, am Tag der Operation und weitere 4 Tage nach der Operation verabreicht wurde, mit Epoetin alfa 600 I.E./kg verglichen, das die Patienten subkutan 3 Wochen lang einmal wöchentlich vor der Operation und einmal am Tag der Operation erhielten.

Der mittlere Anstieg des Hämoglobinwerts ab dem Zeitpunkt vor der Behandlung bis zum Zeitpunkt vor der Operation war in der Gruppe, die 600 I.E./kg wöchentlich erhielt, zweimal so groß (1,44 g/dl) wie der, der in der Gruppe mit 300 I.E./kg täglich beobachtet wurde (0,73 g/dl). Während der postoperativen Phase waren die mittleren Hämoglobinspiegel in beiden Behandlungsgruppen ähnlich.

Das in beiden Gruppen beobachtete erythropoetische Ansprechen führte zu ähnlichen Transfusionsraten (16% in der Gruppe mit 600 I.E./kg wöchentlich und 20% in der Gruppe mit 300 I.E./kg täglich).

Behandlung erwachsener Patienten mit Niedrig-Risiko-MDS (niedrig oder intermediär-1)

In einer randomisierten, placebokontrollierten multizentrischen Doppelblindstudie wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Epoetin alfa bei erwachsenen anämischen Patienten mit Niedrig-Risiko-MDS (niedrig oder intermediär-1) untersucht.

Die Patienten wurden nach ihrem Erythropoetin-Serum (sEPO)-Spiegel und nach ihrem Status vor Transfusion zum Zeitpunkt der Voruntersuchung stratifiziert. Die wesentlichen Basismerkmale vor Therapiebeginn für die <200 mU/ml-Gruppe werden in der folgenden Tabelle gezeigt.

Basismerkmale für Patienten mit sEPO <200 mU/ml zum Zeitpunkt der Voruntersuchung

	Randomisiert	
	Epoetin alfa	Placebo
Gesamt (n) ^b	85 ^a	45
Voruntersuchung sEPO <200 mU/ml (n)	71	39
Hämoglobin (g/l)		
n	71	39
Mittelwert	92,1 (8,57)	92,1 (8,51)
Median	94,0	96,0
Bereich	(71; 109)	(69; 105)
95% CI für Mittelwert	(90,1; 94,1)	(89,3; 94,9)
Bisherige Transfusionen		
n	71	39
Ja	31 (43,7%)	17 (43,6%)

≤2 RBC Einheiten	16 (51,6%)	9 (52,9%)
>2 und ≤4 RBC Einheiten	14 (45,2%)	8 (47,1%)
>4 RBC Einheiten	1 (3,2%)	0
Nein	40 (56,3%)	22 (56,4%)

^a für einen Patienten lagen keine sEPO-Daten vor

^b in der ≥200 mU/mL-Gruppe waren 13 Patienten in der mit Epoetin alfa behandelten Gruppe und 6 Patienten in der Placebo-Gruppe

Das Ansprechen der Erythropoese wurde gemäß den Kriterien der International Working Group (IWG) von 2006 definiert als entweder ein Anstieg der Hämoglobinkonzentration um $\geq 1,5$ g/dl gegenüber dem Ausgangswert oder eine Reduktion der transfundierten Erythrozyteneinheiten um mindestens 4 Einheiten alle 8 Wochen im Vergleich zu den 8 Wochen vor Therapiebeginn bei einer Ansprechdauer von mindestens 8 Wochen.

Ein Ansprechen der Erythropoese in den ersten 24 Wochen der Studie wurde bei 27 von 85 (31,8 %) der Patienten in der mit Epoetin alfa behandelten Gruppe gegenüber 2 von 45 (4,4 %) der Patienten in der Placebogruppe gezeigt ($p < 0,001$). Alle ansprechenden Patienten befanden sich in der Gruppe, die bei Voruntersuchung einen sEPO < 200 mU/ml hatte. In dieser Gruppe zeigten 20 von 40 (50%) der Patienten ohne vorherige Transfusion ein Ansprechen der Erythropoese während der ersten 24 Wochen, verglichen mit 7 von 31 (22,6%) der Patienten mit vorheriger Transfusion (zwei Patienten mit vorheriger Transfusion erreichten den primären Endpunkt, der definiert ist als Reduktion der transfundierten Erythrozyteneinheiten um mindestens 4 Einheiten alle 8 Wochen im Vergleich zu den 8 Wochen vor Therapiebeginn).

Die mediane Zeit von Therapiebeginn bis zur ersten Transfusion war in der mit Epoetin alfa behandelten Gruppe gegenüber der Placebogruppe statistisch signifikant verlängert (49 vs. 37 Tage, $p = 0,046$). Nach 4 Behandlungswochen war die Zeit bis zur ersten Transfusion in der Gruppe mit Epoetin alfa weiter verlängert (142 vs. 50 Tage, $p = 0,007$). Der prozentuale Anteil der transfundierten Patienten in der mit Epoetin alfa behandelten Gruppe sank von 51,8 % in den 8 Wochen vor Therapiebeginn auf 24,7 % zwischen Woche 16 und Woche 24, während in der Placebogruppe in den gleichen Zeiträumen eine Zunahme der Transfusionsrate von 48,9 % auf 54,1 % beobachtet wurde.

Kinder und Jugendliche

Chronische Niereninsuffizienz

Epoetin alfa wurde in einer offenen, nicht randomisierten, 52-wöchigen klinischen Studie mit offenem Dosisbereich an Kindern und Jugendlichen mit chronischer Niereninsuffizienz unter Hämodialyse geprüft. Das mediane Alter der in die Studie eingeschlossenen Patienten betrug 11,6 Jahre (Bereich 0,5 bis 20,1 Jahre).

Epoetin alfa wurde intravenös in einer Dosis von 75 I.E./kg/Woche in 2 oder 3 geteilten Dosen nach der Hämodialyse verabreicht. Die Dosis wurde in Abständen von 4 Wochen um 75 I.E./kg/Woche erhöht (bis zu einem Maximum von 300 I.E./kg/Woche), um einen Anstieg des Hämoglobins von 1 g/dl/Monat zu erzielen. Die angestrebte Hämoglobinkonzentration lag zwischen 9,6 und 11,2 g/dl. 81 % der Patienten erreichten den Hämoglobinkonzentrationsspiegel. Die mediane Zeit bis zum Erreichen des Zielbereichs betrug 11 Wochen und die mediane Dosis bei Erreichen des Zielbereichs 150 I.E./kg/Woche. Von den Patienten, die den Zielbereich erreichten, hatten 90% das Regime mit 3-mal wöchentlicher Dosierung erhalten.

Nach 52 Wochen waren noch 57% der Patienten in der Studie und erhielten eine mediane Dosis von 200 I.E./kg/Woche.

Klinische Daten zur subkutanen Anwendung bei Kindern sind limitiert. In 5 kleinen, offenen, unkontrollierten Studien (Anzahl der Patienten lag im Bereich von 9-22, gesamt N=72), wurde Epoetin alfa bei Kindern subkutan mit einer Anfangsdosierung von 100 IE/kg/Woche bis 150 IE/kg/Woche mit der Möglichkeit zur Steigerung bis zu 300 IE/kg/Woche verabreicht. Die meisten

Patienten in diesen Studien waren Präldialysepatienten (N=44), 27 waren Peritonealdialysepatienten und 2 waren Hämodialysepatienten, im Alter von 4 Monaten bis 17 Jahren. Insgesamt hatten diese Studien methodologische Grenzen, die Behandlung war aber mit positiven Entwicklungen in Richtung höherer Hämoglobinwerte verbunden. Es wurden keine unerwarteten Nebenwirkungen berichtet (siehe Abschnitt 4.2).

Chemotherapie-induzierte Anämie

Epoetin alfa 600 IE/kg (einmal wöchentlich intravenös oder subkutan verabreicht) wurde in einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten 16-wöchigen Studie und in einer randomisierten, kontrollierten, offenen 20-wöchigen Studie bei anämischen Kindern und Jugendlichen evaluiert, die myelosuppressive Chemotherapie zur Behandlung verschiedener nicht-myeloider Malignität bei Kindern erhielten.

In der 16-wöchigen Studie (n=222) gab es bei den mit Epoetin alfa behandelten Patienten keinen statistisch signifikanten Effekt auf die von den Patienten oder die von Eltern berichtete Pädiatrische *Quality of Life Inventory* oder auf die *Cancer Module Scores* verglichen mit Placebo (primärer Wirksamkeitsendpunkt). Weiters gab es zwischen der Epoetin alfa Gruppe und Placebo keinen statistischen Unterschied im Anteil an Patienten, die pRBC Transfusionen benötigten.

In der 20-wöchigen Studie (n=225) wurde kein wesentlicher Unterschied im primären Wirkungsendpunkt, d.h. dem Anteil an Patienten, die nach Tag 28 eine RBC Transfusion (62% der Epoetin alfa Patienten versus 69% der Standardtherapie Patienten) benötigten, beobachtet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach subkutaner Injektion erreichen die Serumspiegel von Epoetin alfa ein Maximum zwischen 12 und 18 Stunden nach der Gabe. Nach wöchentlicher subkutaner Mehrfachgabe von 600 I.E./kg kam es zu keiner Akkumulation.

Die absolute Bioverfügbarkeit von subkutan injiziertem Epoetin alfa beträgt bei gesunden Probanden etwa 20%.

Verteilung

Das mittlere Verteilungsvolumen betrug bei gesunden Probanden nach intravenösen Dosen von 50 und 100 I.E./kg 49,3 ml/kg. Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz reichte das Verteilungsvolumen von Epoetin alfa nach intravenöser Gabe von 57-107 ml/kg nach einer Einzeldosis (12 I.E./kg) bis 42-64 ml/kg nach Mehrfachdosen (48-192 I.E./kg). Somit ist das Verteilungsvolumen etwas größer als der Plasmaraum.

Elimination

Die Halbwertszeit von Epoetin alfa beträgt bei gesunden Probanden nach intravenösen Mehrfachgaben etwa 4 Stunden. Die Halbwertszeit bei subkutaner Anwendung wird bei gesunden Probanden auf etwa 24 Stunden geschätzt.

Die mittlere Cl/F für die Regime 150 I.E./kg 3-mal pro Woche und 40.000 I.E. einmal wöchentlich betrug bei gesunden Probanden 31,2 bzw. 12,6 ml/h/kg. Die mittlere Cl/F für die Regime 150 I.E./kg 3-mal pro Woche und 40.000 I.E. einmal wöchentlich betrug bei anämischen Krebspatienten 45,8 bzw. 11,3 ml/h/kg. Bei den meisten anämischen Krebspatienten, die eine zyklische Chemotherapie erhielten, war die Cl/F nach subkutanen Gaben von 40.000 I.E. einmal wöchentlich und 150 I.E./kg, 3-mal pro Woche niedriger als die Werte bei gesunden Probanden.

Linearität/Nicht-Linearität

Bei gesunden Probanden wurde nach intravenöser Gabe von 150 und 300 I.E./kg 3-mal pro Woche ein dosisproportionaler Anstieg der Serumkonzentrationen von Epoetin alfa beobachtet. Die Gabe von

subkutanen Einzeldosen von 300 bis 2.400 I.E./kg Epoetin alfa führte zu einem linearen Zusammenhang zwischen mittlerer C_{max} und Dosis sowie zwischen mittlerer AUC und Dosis. Bei gesunden Probanden wurde ein inverser Zusammenhang zwischen scheinbarer Clearance und Dosis festgestellt.

In Studien zur Untersuchung von längeren Dosisintervallen (40.000 I.E. einmal wöchentlich und 80.000, 100.000 und 120.000 I.E. alle 2 Wochen) wurde ein linearer, aber nicht dosisproportionaler Zusammenhang zwischen mittlerer C_{max} und Dosis sowie zwischen mittlerer AUC und Dosis im Steady State beobachtet.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Epoetin alfa entfaltet eine dosisabhängige Wirkung auf die hämatologischen Parameter, die unabhängig von der Art der Anwendung ist.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern und Jugendlichen mit chronischer Niereninsuffizienz wurde nach intravenöser Mehrfachgabe von Epoetin alfa über eine Halbwertszeit von 6,2 bis 8,7 Stunden berichtet. Das pharmakokinetische Profil von Epoetin alfa scheint bei Kindern und Jugendlichen ähnlich zu sein wie bei Erwachsenen.

Pharmakokinetische Daten bei Neugeborenen sind begrenzt.

Eine Studie mit 7 Frühgeborenen mit sehr geringem Geburtsgewicht und 10 gesunden Erwachsenen, die Erythropoietin i.v. erhielten, weist darauf hin, dass das Verteilungsvolumen bei den Frühgeborenen etwa 1,5 bis 2-mal höher war als bei den gesunden Erwachsenen und die Clearance bei den Frühgeborenen etwa 3-mal höher war als bei den gesunden Erwachsenen.

Patienten mit Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz ist die Halbwertszeit von intravenös verabreichtem Epoetin alfa im Vergleich zu gesunden Probanden geringfügig um etwa 5 Stunden verlängert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe an Hunden und Ratten, nicht jedoch bei Affen, war die Epoetin alfa-Therapie mit subklinischer Knochenmarksfibrose assoziiert. Knochenmarksfibrose ist eine bekannte Komplikation der chronischen Niereninsuffizienz beim Menschen und könnte auf einen sekundären Hyperparathyreoidismus oder unbekannte Faktoren zurückzuführen sein. In einer Studie an Hämodialysepatienten, die 3 Jahre mit Epoetin alfa behandelt wurden, war die Inzidenz der Knochenmarksfibrose gegenüber der Kontrollgruppe mit Dialysepatienten, die nicht mit Epoetin alfa behandelt wurden, nicht erhöht.

Epoetin alfa induziert keine bakterielle Genmutation (Ames-Test), chromosomale Aberrationen in Säugerzellen und Mikrokernen in Mäusen oder Genmutationen am HGPRT-Locus.

Langzeitkarzinogenitätsstudien wurden nicht durchgeführt. Widersprüchlichen Berichten in der Literatur zufolge könnten Erythropoetine auf Grund von Berichten aus *in-vitro*-Befunden mit Zellen aus humanen Tumorgewebsproben eine tumorproliferierende Rolle spielen. Dies ist für die klinische Situation von unsicherer Signifikanz.

In Zellkulturen humaner Knochenmarkzellen stimuliert Epoetin alfa spezifisch die Erythropoese und hat keinen Einfluss auf die Leukopoese. Zytotoxische Wirkungen von Epoetin alfa auf die Knochenmarkzellen konnten nicht festgestellt werden.

In tierexperimentellen Studien führte Epoetin alfa in annähernd der 20-fachen wöchentlichen Dosis, die zur Anwendung beim Menschen empfohlen wird, zu vermindertem fetalem Körpergewicht, zu

einer Verzögerung der Ossifikation und zu einem Anstieg der fetalen Sterblichkeit. Es wird angenommen, dass dies auf eine verminderte maternale Gewichtszunahme zurückzuführen ist. Ausgehend von therapeutischen Dosen ist die Bedeutung für den Menschen nicht bekannt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Polysorbat 80 (E 433)
Glycin
Wasser für Injektionszwecke
Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat
Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat
Natriumchlorid

6.2 Inkompatibilitäten

Auf Grund fehlender Kompatibilitätsstudien darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C bis 8°C). Dieser Temperaturbereich soll bis zur Verabreichung am Patienten aufrecht erhalten bleiben! In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen! Nicht einfrieren! Nicht schütteln!

Zum Zweck der ambulanten Verwendung darf das Produkt aus dem Kühlschrank genommen und, ohne es wieder zurückzustellen, für einen maximalen Zeitraum von 3 Tagen bei einer Temperatur von nicht über 25°C gelagert werden. Wenn das Medikament in diesem Zeitraum nicht verwendet wurde, ist es zu beseitigen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Fertigspritze aus Type I Glas mit Teflon-überzogenem Gummikolben und Nadel mit einer Nadelhülle (diese besteht aus trockenem Naturkautschuk, ein Derivat aus Latex ,mit Polypropylenkappe) und einem Nadelschutz PROTECS™ (Polycarbonat) auf der Fertigspritze.

1 Packung enthält 6 Fertigspritzen mit je	1.000 I.E./0,5 ml Epoetin alfa
	2.000 I.E./0,5 ml Epoetin alfa
	4.000 I.E./0,4 ml Epoetin alfa
	6.000 I.E./0,6 ml Epoetin alfa
	10.000 I.E./ml Epoetin alfa
1 Packung enthält 1, 4 oder 6 Fertigspritzen mit je	40.000 I.E./ml Epoetin alfa

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Das Produkt soll nicht verwendet und muss verworfen werden

- wenn das Siegel gebrochen ist,
- wenn die Flüssigkeit gefärbt ist oder Sie Schwebepartikel sehen können,
- wenn Ihnen bekannt ist oder Sie vermuten, dass es versehentlich eingefroren wurde oder
- wenn es zu einer Störung des Kühlschranks gekommen ist.

Das Produkt dient zur Einmalanwendung. Aus jeder ERYPO Fertigspritze darf nur eine Dosis verwendet werden. Für den Fall, dass nur eine Teildosis aus der Fertigspritze benötigt wird, soll die Nadelkappe entfernt werden, bevor der Kolben bis zum gewünschten nummerierten Teilstrich heruntergedrückt wird, um vor der Injektion unbenötigte Lösung zu entfernen.

Siehe Gebrauchsinformation Abschnitt 3. Wie ist ERYPO anzuwenden (Anleitung zur Selbstinjektion von ERYPO).

Die Fertigspritzen sind mit dem Nadelschutz PROTECS™ ausgestattet, um dafür zu sorgen, dass Nadelstichverletzungen nach der Anwendung verhindert werden. Die Gebrauchsinformation enthält die kompletten Anleitungen für die Anwendung und Handhabung von Fertigspritzen mit dem Nadelschutz PROTECS™.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

JANSSEN - CILAG Pharma GmbH, 1020 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

ERYPO 1.000 I.E./0,5 ml – Fertigspritzen	2-00130
ERYPO 2.000 I.E./0,5 ml – Fertigspritzen	2-00131
ERYPO 4.000 I.E./0,4 ml – Fertigspritzen	2-00133
ERYPO 6.000 I.E./0,6 ml – Fertigspritzen	1-24005
ERYPO 10.000 I.E./ml – Fertigspritzen	2-00134
ERYPO 40.000 I.E./ml – Fertigspritzen	1-26437

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 22.02.1994 (1.000 I.E.; 2.000 I.E.; 4.000 I.E.; 10.000 I.E.)/
01.03.2001 (6.000 I.E.) / 22.05.2006 (40.000 I.E.)

Datum der Verlängerung der Zulassung: 04.08.2008

10. STAND DER INFORMATION

01/2025

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten