Epoetin alfa HEXAL 40.000 I.E./1 ml-Injektionslösung in einer Fertigspritze

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jeder ml Lösung enthält 40.000 I.E. Epoetin alfa* entsprechend 336,0 Mikrogramm pro ml.
Eine Fertigspritze mit 1 ml enthält 40.000 Internationale Einheiten (I.E.), entsprechend 336,0 Mikrogramm Epoetin alfa.*

* Hergestellt durch rekombinante DNA-Technologie in einer Zelllinie von Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-Zelllinie)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Injektionslösung in einer Fertigspritze (Injektionszubereitung)
Klare, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Epoetin alfa HEXAL ist angezeigt zur Behandlung der symptomatischen Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz:

– bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 18 Jahren unter Hämodialysebehandlung und bei Erwachsenen unter Peritonealdialysebehandlung (siehe Abschnitt 4.4).
– bei Erwachsenen mit Niereninsuffizienz, die noch nicht dialysepflichtig sind, zur Behandlung einer schweren symptomatischen renalen Anämie (siehe Abschnitt 4.4).

Epoetin alfa HEXAL ist angezeigt zur Behandlung der Anämie und zur Reduktion des Transfusionsbedarfs bei Erwachsenen mit soliden Tumoren, malignen Lymphomen oder multiplem Myelom, die eine Chemotherapie erhalten und bei denen aufgrund des Allgemeinzustandes (beispielsweise kardiovaskulärer Status, vorbestehende Anämie bei Beginn der Chemotherapie) ein Transfusionsrisiko besteht.
Epoetin alfa HEXAL ist angezeigt zur Steigerung der autologen Blutgewinnung bei Erwachsenen im Rahmen eines Eigenblut-Spendeprogramms. Die Behandlung sollte nur bei Patienten mit mittelschwerer Anämie (Hämoglobinspiegel 10 bis 13 g/dl [6,2 bis 8,1 mmol/l], kein Eisenmangel) durchgeführt werden, falls blutgewinnende Maßnahmen nicht verfügbar oder unzureichend sind, bei geplanten größeren operativen Eingriffen, die einen großen Blutvolumenersatz fordern (4 oder mehr Einheiten Blut bei Frauen bzw. 5 oder mehr Einheiten bei Männern).
Epoetin alfa HEXAL ist angezeigt zur Reduktion des Bedarfs an Fremdbluttransfusionen bei Erwachsenen ohne Eisenmangel vor einem großen elektiven orthopädischen Eingriff mit hohem Risiko für Transfusionskomplikationen. Es sollte nur bei Patienten mit mittelschwerer Anämie (z. B. Hämoglobinspiegel von 10 bis 13 g/dl bzw. 6,2 bis 8,1 mmol/l) und einem erwarteten Blutverlust von 900-1.800 ml angewendet werden, die nicht an einem autologen Blutspendeprogramm teilnehmen können.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Epoetin alfa HEXAL muss unter Aufsicht von Ärzten eingeleitet werden, die Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit den oben genannten Indikationen haben.

Dosierung

Andere Ursachen einer Anämie (Eisen-, Folsäure- oder Vitamin-B_{12}-Mangel, Aluminiumintoxikation, Infektionen oder Entzündungen, Blutverlust, Hämolyse und Knochenmarkfibrose jeglicher Genese) müssen vor Beginn einer Behandlung mit Epoetin alfa sowie vor einer geplanten Dosiserhöhung abgeklärt und behandelt werden. Um ein optimales Ansprechen auf Epoetin alfa zu gewährleisten, müssen ausreichende Eisenreserven sichergestellt werden und falls notwendig muss eine Eisensubstitution erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

Behandlung der symptomatischen Anämie bei Erwachsenen mit chronischer Niereninsuffizienz

Die Symptome der Anämie und die Folgeerscheinungen können abhängig von Alter, Geschlecht und Komorbiditäten variieren; eine ärztliche Bewertung des klinischen Krankheitsverlaufes und -zustandes bei jedem einzelnen Patienten ist notwendig.
Der empfohlene Zielwert der Hämoglobinkonzentration liegt zwischen 10 g/dl und 12 g/dl (6,2 bis 7,5 mmol/l). Epoetin alfa HEXAL soll angewendet werden, um den Hämoglobinwert auf nicht mehr als 12 g/dl (7,5 mmol/l) zu erhöhen. Ein Anstieg des Hämoglobins von mehr als 2 g/dl (1,25 mmol/l) über einen Zeitraum von vier Wochen soll vermieden werden. Wenn dies auftritt, soll eine angemessene Dosisanpassung, wie angegeben, durchgeführt werden.
Aufgrund patientenindividueller Unterschiede können für einen Patienten gelegentlich individuelle Hämoglobinwerte ober- und unterhalb der gewünschten Hämoglobinkonzentration beobachtet werden. Dieser Variabilität in der Hämoglobinkonzentration soll durch Dosisanpassung unter Berücksichtigung der Hämoglobinzielkonzentration von 10 g/dl (6,2 mmol/l) bis 12 g/dl (7,5 mmol/l) begegnet werden.
Ein anhaltender Hämoglobinspiegel von mehr als 12 g/dl (7,5 mmol/l) soll vermieden werden. Wenn das Hämoglobin um mehr als 2 g/dl (1,25 mmol/l) im Monat ansteigt oder das Hämoglobin anhaltend 12 g/dl (7,5 mmol/l) überschreitet, ist die Dosierung von Epoetin alfa HEXAL um 25% zu reduzieren.
Überschreitet die Hämoglobinkonzentration 13 g/dl (8,1 mmol/l), ist die Therapie bis zu einem Absinken unter 12 g/dl (7,5 mmol/l) zu unterbrechen. Anschließend ist die Therapie mit Epoetin alfa HEXAL mit einer Dosis von 25% unter der vorherigen wieder aufzunehmen.

Die Patienten sollten engmaschig überwacht werden, um sicherzustellen, dass die niedrigste zugelassene wirksame Dosis von Epoetin alfa HEXAL angewandt wird, die eine adäquate Kontrolle der Anämiesymptome unter Beibehaltung einer Hämoglobinkonzentration unter oder bis zu 12 g/dl (7,45 mmol/l) ermöglicht.
Vorsicht ist geboten bei der Steigerung der Epoetin alfa HEXAL-Dosis bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz. Bei Patienten mit schlechtem Hämoglobin-Ansprechen auf Epoetin alfa HEXAL sollten alternative Ursachen für das schlechte Ansprechen in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).
Die Behandlung mit Epoetin alfa HEXAL erfolgt in zwei Phasen – der Korrektur- und der Erhaltungsphase.

Erwachsene Hämodialysepatienten

Bei Hämodialysepatienten, die bereits über einen intravenösen Zugang verfügen, ist die Anwendung mittels intravenöser Applikation vorzuziehen.

Korrekturphase

Die Anfangsdosis beträgt dreimal wöchentlich 50 I.E./kg KG.
Bei Bedarf ist die Dosis um 25 I.E./kg KG (dreimal pro Woche) zu reduzieren oder anzuheben, bis der gewünschte Zielbereich der Hämoglobinkonzentration zwischen 10 g/dl und 12 g/dl (6,2 bis 7,5 mmol/l) erreicht wird (dies sollte in mindestens 4-wöchentlichen Abständen erfolgen).

Erhaltungsphase

Die empfohlene wöchentliche Gesamtdosis liegt zwischen 75 I.E./kg KG und 300 I.E./kg KG.
Es sollte eine entsprechende Anpassung der Dosis vorgenommen werden, um die Hämoglobinwerte im gewünschten Bereich zwischen 10 g/dl und 12 g/dl (6,2 bis 7,5 mmol/l) zu halten.
Patienten mit anfänglich sehr niedrigem Hb-Wert (< 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 mit Niereninsuffizienz

Falls kein intravenöser Zugang vorhanden ist, kann Epoetin alfa HEXAL subkutan appliziert werden.

Korrekturphase

Anfangsdosis 50 I.E./kg KG dreimal pro Woche, falls notwendig mit einer Dosissteigerung von 25 I.E./kg KG (dreimal pro Woche), bis der gewünschte Zielwert erreicht ist (dieses sollte in Abständen von wenigstens 4 Wochen erfolgen).

Erhaltungsphase

Während der Erhaltungsphase kann Epoetin alfa HEXAL entweder dreimal pro Woche oder bei subkutaner Applikation einmal wöchentlich oder einmal alle 2 Wochen appliziert werden.
Es sollte eine entsprechende Anpassung der Dosis und des Dosisintervalls vorgenommen werden, um die Hämoglobinwerte im gewünschten Bereich zwischen 10 g/dl und 12 g/dl (6,2 bis 7,5 mmol/l) zu halten. Ein verlängertes Dosisintervall kann eine Erhöhung der Dosis erfordern.
Die maximale Dosis sollte 150 I.E./kg KG dreimal pro Woche, 240 I.E./kg KG (bis zu einem Maximum von 20.000 I.E.) einmal wöchentlich oder 480 I.E./kg KG (bis zu einem Maximum von 40.000 I.E.) einmal alle 2 Wochen nicht überschreiten.

Erwachsene Peritonealdialyse-Patienten

Falls kein intravenöser Zugang vorhanden ist, kann Epoetin alfa HEXAL subkutan appliziert werden.

Korrekturphase

Die Anfangsdosis beträgt 50 I.E./kg KG zweimal pro Woche.

Erhaltungsphase

Die empfohlene Erhaltungsdosis liegt zwischen 25 I.E./kg und 50 I.E./kg KG zweimal pro Woche, verteilt auf zwei gleich große Injektionen.
Es sollte eine entsprechende Anpassung der Dosis vorgenommen 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 erwachsenen Patienten mit chemotherapieinduzierter Anämie

Symptome der Anämie und Folgeerscheinungen können abhängig von Alter, Geschlecht und Gesamterkrankung variieren; eine ärztliche Bewertung des klinischen Krankheitsverlaufes und - zustandes bei jedem einzelnen Patienten ist notwendig.
Epoetin alfa HEXAL sollte Patienten mit Anämie (z.B. Hämoglobinkonzentration ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) verabreicht werden.
Die Anfangsdosis beträgt 150 I.E./kg KG subkutan dreimal pro Woche.
Alternativ kann Epoetin alfa HEXAL einmal wöchentlich subkutan in einer initialen Dosierung von 450 I.E./kg KG appliziert werden.
Es sollte eine entsprechende Anpassung der Dosis vorgenommen werden, um die Hämoglobinkonzentration im gewünschten Konzentrationsbereich zwischen 10 g/dl und 12 g/dl (6,2 bis 7,5 mmol/l) zu halten.
Aufgrund patientenindividueller Unterschiede können für einen Patienten gelegentlich individuelle Hämoglobinkonzentrationen ober- und unterhalb des gewünschten Hämoglobinkonzentrationsbereiches beobachtet werden. Dieser Variabilität in der Hämoglobinkonzentration soll durch Dosisanpassung unter Berücksichtigung des Hämoglobinkonzentrationsbereiches von 10 g/dl (6,2 mmol/l) bis 12 g/dl (7,5 mmol/l) begegnet werden. Eine anhaltende Hämoglobinkonzentration von mehr als 12 g/dl (7,5 mmol/l) soll vermieden werden; nachfolgend werden Richtlinien für eine geeignete Dosisanpassung beschrieben, wenn die Hämoglobinkon-

zentration 12 g/dl (7,5 mmol/l) überschreitet.

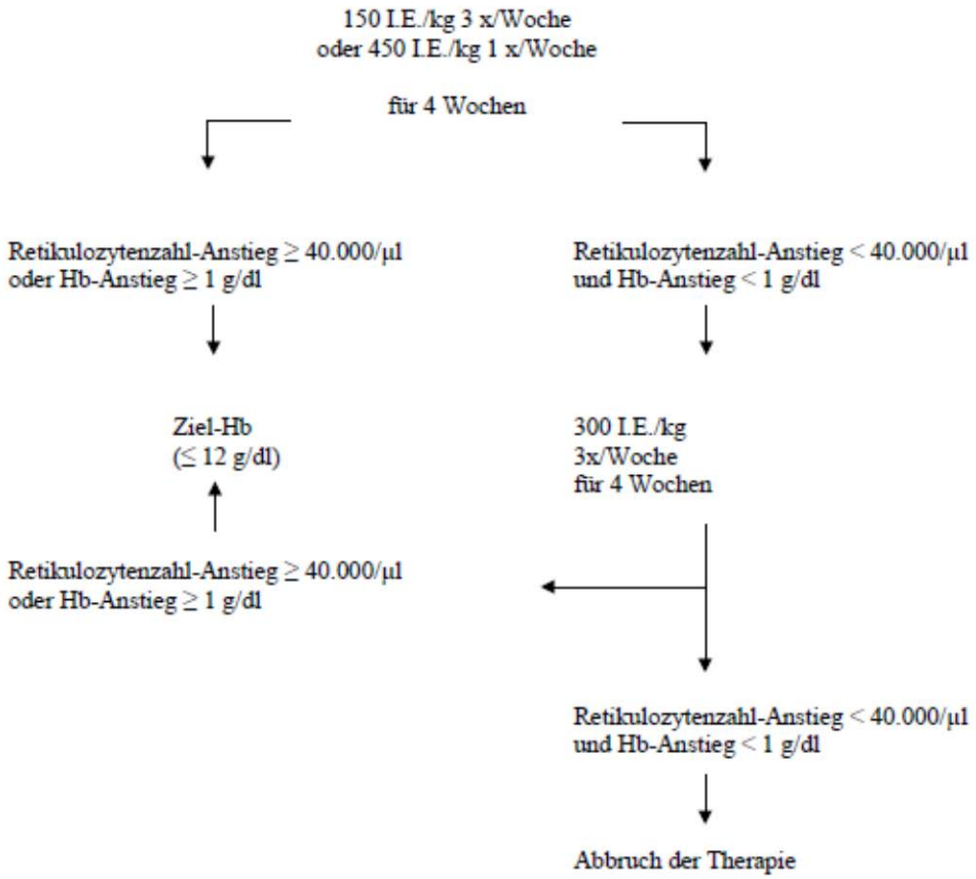
– Wenn nach 4 Behandlungswochen die Hämoglobinkonzentration um mindestens 1 g/dl (0,62 mmol/l) oder die Retikulozytenzahl um ≥ 40.000 Zellen/µl gegenüber dem Ausgangswert angestiegen ist, sollte die Dosis von 150 I.E./kg KG dreimal pro Woche oder 450 I.E./kg KG einmal pro Woche beibehalten werden.
– Wenn der Anstieg der Hämoglobinkonzentration < 1 g/dl (< 0,62 mmol/l) bzw. der Anstieg der Retikulozytenzahl < 40.000 Zellen/µl gegenüber dem Ausgangswert beträgt, sollte die Dosis auf 300 I.E./kg KG dreimal pro Woche angehoben werden. Wenn nach weiteren 4 Behandlungswochen mit 300 I.E./kg KG dreimal pro Woche die Hämoglobinkonzentration um ≥ 1 g/dl (≥ 0,62 mmol/l) oder die Retikulozytenzahl um ≥ 40.000 Zellen/µl angestiegen ist, sollte die Dosis von 300 I.E./kg 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/µl gegenüber dem Ausgangswert angestiegen, ist ein Ansprechen auf die Therapie unwahrscheinlich und die Behandlung sollte abgebrochen werden.

Dosisanpassung zur Erhaltung einer Hämoglobinkonzentration zwischen 10 g/dl und 12 g/dl (6,2 bis 7,5 mmol/l)

Steigt die Hämoglobinkonzentration um mehr als 2 g/dl (1,25 mmol/l) pro Monat oder überschreitet die Hämoglobinkonzentration den Wert von 12 g/dl (7,5 mmol/l), ist die Epoetin alfa HEXAL -Dosis um ca. 25 bis 50% zu reduzieren.

Steigt die Hämoglobinkonzentration auf mehr als 13 g/dl (8,1 mmol/l)an, wird die Therapie unterbrochen, bis der Wert wieder unter 12 g/dl (7,5 mmol/l) abfällt. Danach wird die Behandlung mit Epoetin alfa HEXAL in einer gegenüber der vorangehenden Dosierung um 25% reduzierten Dosis wieder aufgenommen.

Die empfohlene Dosierung wird in folgendem Diagramm beschrieben:



Die Patienten sollen engmaschig überwacht werden, um sicherzustellen, dass die niedrigste zugelassene Dosis der die Erythropoese stimulierenden Wirkstoffe (ESAs) verwendet wird, die eine ausreichende Kontrolle der mit der Anämie verbundenen Symptome sicherstellt.

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

Behandlung erwachsenerPatienten, die an einem autologen Blutspendeprogramm teilnehmen

Patienten mit leichter Anämie (Hämatokrit 33 bis 39%), die einen Blutvolumenersatz ≥ 4 Einheiten Blut benötigen, sollten über einen Zeitraum von 3 Wochen vor der Operation mit Epoetin alfa HEXAL in einer Dosierung von 600 I.E./kg KG zweimal pro Woche intravenös behandelt werden. Epoetin alfa HEXAL ist nach Be-

endigung der Eigenblutspende zu verabreichen.

Behandlung erwachsener Patienten, bei denen ein großer elektiver orthopädischer Eingriff vorgesehen ist

Die empfohlene Dosierung beträgt 600 I.E./kg KG Epoetin alfa HEXAL, die einmal wöchentlich über drei Wochen (Tag -21, -14 und -7) vor dem operativen Eingriff und am Tag des Eingriffs (Tag 0) subkutan appliziert werden.

Falls medizinisch indiziert, kann die präoperative Zeit auf weniger als drei Wochen verkürzt werden. Hierbei sollte Epoetin alfa HEXAL in einer Dosierung von 300 I.E./kg KG jeweils täglich an 10 aufeinanderfolgenden Tagen vor dem Eingriff, am Tag der Operation sowie 4 Tage unmittelbar danach subkutan appliziert werden.

Wenn der Hämoglobinspiegel präoperativ einen Wert von ≥ 15 g/dl (9,38 mmol/l) erreicht, sollten die Gabe von Epoetin alfa HEXAL beendet und keine weitere Dosis mehr appliziert werden.

Kinder und Jugendliche

Behandlung der symptomatischen Anämie bei dialysepflichtigen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

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

Bei Kindern und Jugendlichen liegt der empfohlene Bereich der Hämoglobinkonzentration zwischen 9,5 g/dl und 11 g/dl (5,9 bis 6,8 mmol/l). Epoetin alfa HEXAL soll angewendet werden, um den Hämoglobinwert auf nicht mehr als 11 g/dl (6,8 mmol/l) zu erhöhen. Ein Anstieg des Hämoglobins um mehr als 2 g/dl (1,25 mmol/l) über einen Zeitraum von vier Wochen soll vermieden werden. Wenn dies auftritt, soll eine angemessene Dosisanpassung, wie angegeben, durchgeführt werden.

Die Patienten sollen engmaschig überwacht werden, um sicherzustellen, dass die niedrigste zugelassene Dosis von Epoetin alfa HEXAL, die eine ausreichende Kontrolle der Anämie und der damit verbundenen Symptome ermöglicht, angewandt wird.

Die Behandlung mit Epoetin alfa HEXAL erfolgt in zwei Phasen – der Korrektur- und der Erhaltungsphase.

Bei pädiatrischen Hämodialysepatienten, die bereits über einen intravenösen Zugang verfügen, ist die Anwendung mittels intravenöser Applikation vorzuziehen.

Korrekturphase

Die Anfangsdosis beträgt dreimal wöchentlich 50 I.E./kg KG mittels intravenöser Applikation.

Bei Bedarf ist die Dosis um 25 I.E./kg KG (dreimal pro Woche) zu reduzieren oder anzuheben, bis der gewünschte Zielbereich der Hämoglobinkonzentration zwischen 9,5 g/dl und 11 g/dl (5,9 bis 6,8 mmol/l) erreicht wird (dies sollte in mindestens 4-wöchentlichen Abständen erfolgen).

Erhaltungsphase

Es sollte eine entsprechende Anpassung der Dosis vorgenommen werden, um die Hämoglobinwerte im gewünschten Bereich zwischen 9,5 g/dl und 11 g/dl (5,9 bis 6,8 mmol/l) zu halten.

Im Allgemeinen benötigen Kinder unter 30 kg Körpergewicht 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 mit initial höherem Hämoglobinwert (> 6,8 g/dl oder > 4,25 mmol/l).

Behandlung von pädiatrischen Patienten mit chemotherapieinduzierter Anämie

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Epoetin alfa bei Kindern und Jugendlichen, die eine Chemotherapie erhalten, ist nicht erwiesen.

Behandlung von kinderchirurgischen Patienten, die an einem autologen Blutspendeprogramm teilnehmen

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Epoetin alfa bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Behandlung pädiatrischer Patienten, bei denen ein großer elektiver orthopädischer Eingriff vorgesehen ist

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Epoetin alfa bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Vorsichtsmaßnahmen vor / bei der Handhabung bzw. vor / während der Anwendung des Arzneimittels.

Vor dem Gebrauch die Epoetin alfa HEXAL Fertigspritze auf Raumtemperatur erwärmen lassen. Dies dauert gewöhnlich 15 bis 30 Minuten.

Wie bei jedem injizierbaren Produkt ist zu prüfen, dass weder Schwebepartikel in der Lösung noch Farbveränderungen vorhanden sind. Epoetin alfa HEXAL ist ein steriles, jedoch nicht konserviertes Produkt und nur zur einmaligen Anwendung bestimmt.

Behandlung der symptomatischen Anämie bei Erwachsenen mit chronischer Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, die bereits über einen intravenösen Zugang verfügen (Hämodialysepatienten), ist die Anwendung von Epoetin alfa HEXAL mittels intravenöser Applikation vorzuziehen.

Falls kein intravenöser Zugang vorhanden ist (Patienten, die noch nicht dialysepflichtig sind, oder Patienten unter Peritonealdialysebehandlung), kann Epoetin alfa HEXAL als subkutane Injektion appliziert werden.

Behandlung von erwachsenen Patienten mit chemotherapieinduzierter Anämie

Epoetin alfa HEXAL sollte als subkutane Injektion appliziert werden.

Behandlung erwachsener Patienten, die an einem autologen Blutspendeprogramm teilnehmen

Epoetin alfa HEXAL sollte intravenös appliziert werden.

Behandlung erwachsener Patienten, bei denen ein großer elektiver orthopädischer Eingriff vorgesehen ist

Epoetin alfa HEXAL sollte als subkutane Injektion appliziert werden.

Behandlung der symptomatischen Anämie bei pädiatrischen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz unter Hämodialysebehandlung

Epoetin alfa HEXAL sollte als intravenöse Injektion appliziert werden.

Intravenöse Injektion

Über mindestens ein bis fünf Minuten in Abhängigkeit von der Gesamtdosis verabreichen. Bei Hämodialysepatienten kann die Injektion während der Dialyse als Bolusinjektion in die venöse Zugangsstelle zwischen Dialysator und Tropfkammer erfolgen. Alternativ kann die Injektion nach der Dialyse in den Schlauch der Shuntpunktionsnadel erfolgen. Anschließend mit 10 ml physiologischer Kochsalzlösung nachspülen, um sicherzustellen, dass das Präparat vollständig in den Kreislauf gelangt (siehe Dosierung, „Erwachsene Hämodialysepatienten**“**).

Eine langsamere Verabreichung ist bei Patienten vorzuziehen, die auf die Behandlung mit grippeähnlichen Symptomen reagieren (siehe Abschnitt 4.8).

Epoetin alfa HEXAL darf nicht als eine intravenöse Infusion oder zusammen mit anderen Arzneimittellösungen gegeben werden (weitere Informationen siehe Abschnitt 6.6).

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 sollten entweder in den Oberschenkel oder in die vordere Bauchwand gegeben werden.

In den Situationen, in denen der behandelnde Arzt feststellt, dass ein Patient oder eine Pflegekraft Epoetin alfa HEXAL sicher und effektiv selbst subkutan anwenden kann, sollte eine Einweisung über die richtige Dosierung und Verabreichung stattfinden.

Eine „Anleitung zur Selbstinjektion“ findet sich am Ende der Packungsbeilage.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Patienten, die unter der Behandlung mit irgendeinem Erythropoetin an einer Erythroblastopenie (pure red cell aplasia, PRCA) erkranken, dürfen kein Epoetin alfa HEXAL oder ein anderes Erythropoetin erhalten (siehe Abschnitt 4.4).
- Unkontrollierter Bluthochdruck.
- Alle Gegenanzeigen, die bei einem autologen Blutspendeprogramm beachtet werden müssen, sind bei einer supplementierenden Behandlung mit Epoetin alfa HEXAL ebenfalls zu berücksichtigen.

Bei Patienten, die für einen elektiven orthopädischen Eingriff vorgesehen sind, und die nicht an einem autologen Blutspendeprogramm teilnehmen können, ist die Anwendung von Epoetin alfa HEXAL bei folgenden Vor-, Begleit- oder Grunderkrankungen kontraindiziert: schwere koronare Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit, vaskuläre Erkrankung der Karotiden oder zerebrovaskuläre Erkrankung; bei Patienten mit vor kurzem eingetretenem Herzinfarkt oder zerebrovaskulärem Ereignis.

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

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

Hypertensive Krisen mit Enzephalopathie und Krampfanfällen, die unverzüglicher ärztlicher Hilfe und einer intensivmedizinischen Betreuung bedurften, traten unter der Behandlung mit Epoetin alfa auch bei Patienten auf, die zuvor einen normalen oder niedrigen Blutdruck aufwiesen. Als mögliches Warnsignal sollten insbesondere plötzlich einsetzende, stechende, migräneartige Kopfschmerzen beachtet werden (siehe Abschnitt 4.8).

Epoetin alfa sollte bei Patienten mit Epilepsie, Krampfanfällen in der Vorgeschichte oder Allgemeinerkrankungen, die mit einer erhöhten Krampfneigung einhergehen, wie z.B. ZNS- Infektionen und Hirnmetastasen, vorsichtig angewendet werden.

Epoetin alfa ist bei Patienten mit chronischer Leberinsuffizienz mit Vorsicht anzuwenden. Die Sicherheit von Epoetin alfa ist bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen bisher nicht erwiesen.

Eine erhöhte Inzidenz von thrombovaskulären Ereignissen (TVEs) wurde bei Patienten beobachtet, die mit ESAs behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8). Dazu gehören venöse und arterielle Thrombosen und Embolien (darunter einige mit tödlichem Ausgang) wie z.B. tiefe Venenthrombose, Lungenembolie, Netzhautthrombose und Myokardinfarkt. Darüber hinaus wurde über zerebrovaskuläre Ereignisse (einschließlich Hirninfarkt, Hirnblutung und transitorische ischämische Attacken) berichtet.
Das berichtete Risiko für diese TVEs sollte sorgfältig gegen den Nutzen einer Behandlung mit Epoetin alfa abgewogen werden; dies gilt insbesondere für Patienten mit vorbestehenden Risikofaktoren für TVEs wie Adipositas und anamnestisch bekannte TVEs (z.B. tiefe Venenthrombose, Lungenembolie oder zerebrovaskulärer Insult).
Bei allen Patienten ist der Hämoglobinspiegel engmaschig zu überwachen, da potentiell ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse und tödliche Verläufe besteht, wenn Patienten behandelt wurden, deren Hämoglobinkonzentration über dem Konzentrationsbereich liegt, für den das Produkt indiziert ist.
Während der Behandlung mit Epoetin alfa kann es innerhalb des Normbereiches zu einem leichten dosisabhängigen Anstieg der Thrombozytenzahl kommen. Dieser ist bei fortgesetzter Behandlung rückläufig. Zusätzlich wurde über Thrombozythämie über dem normalen Bereich hinaus berichtet. Es wird empfohlen, die Thrombozytenzahl während der ersten 8 Wochen der Behandlung regelmäßig zu überwachen.
Alle anderen Ursachen einer Anämie (Eisen-, Folsäure- oder Vitamin-B_{12}-Mangel, Aluminiumintoxikation, Infektionen oder Entzündungen, Blutverlust, Hämolyse oder Knochenmarkfibrose jeglicher Genese) müssen vor Beginn einer Behandlung mit Epoetin alfa sowie vor einer geplanten Dosiserhöhung abgeklärt und behandelt werden. In den meisten Fällen gehen gleichzeitig mit der Zunahme des gepackten Zellvolumens die Ferritinwerte im Serum zurück. Um ein optimales Ansprechen auf Epoetin alfa zu gewährleisten, müssen ausreichende Eisenreserven sichergestellt werden und falls notwendig, eine Eisensubstitution erfolgen (siehe Abschnitt 4.2):

– Für Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, deren Serumferritinwerte unter 100 ng/ml liegen, wird eine orale Eisen-II-Substitution empfohlen (entsprechend einer Dosierung von 200 bis 300 mg elementares Eisen/Tag für Erwachsene und 100 bis 200 mg/Tag für Kinder und Jugendliche).
– Für Tumorpatienten wird eine orale Eisen-II-Substitution (entsprechend einer Dosierung von 200 bis 300 mg/Tag) empfohlen, wenn die Transferrinsättigung unter 20% liegt.
– Für Patienten in einem autologen Blutspendeprogramm sollte mit der oralen Eisen-II- Substitution (entsprechend einer Dosierung von 200 mg/Tag) bereits einige Wochen vor der Eigenblutspende begonnen werden, um vor der Einleitung der Behandlung mit Epoetin alfa sowie in deren weiterem Verlauf ausreichend hohe Eisenreserven zu gewährleisten.
– Patienten, bei denen ein großer, elektiver orthopädischer Eingriff geplant ist, sollten während der gesamten Dauer der Behandlung mit Epoetin alfa eine orale Eisen-II-Substitution (entsprechend einer Dosierung von 200 mg/Tag) erhalten. Wenn möglich, sollte mit der Eisensubstitution bereits vor Einleitung der Behandlung mit Epoetin alfa begonnen werden, um adäquate Eisenreserven zu gewährleisten.

Sehr selten wurde Entwicklung oder Exazerbation einer Porphyrie bei mit Epoetin alfa behandelten Patienten beobachtet. Epoetin alfa sollte bei Patienten mit Porphyrie mit Vorsicht angewendet werden.
Um die Rückverfolgbarkeit von ESAs (die Erythropoese stimulierende Wirkstoffe) zu verbessern, soll der Handelsname des verordneten ESAs deutlich in die Patientenakte eingetragen (oder: festgelegt) werden.
Patienten sollen nur unter geeigneter Überwachung von einem ESA auf einen anderen umgestellt werden.

Erythroblastopenie (PRCA)

Über das Auftreten einer antikörpervermittelten PRCA wurde nach monate- bis jahrelanger subkutaner Behandlung mit Epoetin berichtet, hauptsächlich bei Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz. Ebenfalls traten Fälle bei Patienten mit Hepatitis C auf, die mit Interferon und Ribavirin behandelt wurden, während ESAs begleitend eingesetzt wurden. Epoetin alfa ist für die Behandlung einer Anämie, die mit Hepatitis C assoziiert ist, nicht zugelassen.
Bei Patienten mit plötzlichem Wirkverlust, definiert als Verminderung der Hämoglobinwerte (1-2 g/dl bzw. 0,62-1,25 mmol/l pro Monat) mit erhöhtem Bedarf an Transfusionen, sollten der Retikulozytenwert bestimmt und die üblichen Ursachen für ein Nichtansprechen (z.B. Eisen-, Folsäure- oder Vitamin-B_{12}-Mangel, Aluminiumintoxikation, Infektionen oder Entzündungen, Blutverlust, Hämolyse und Knochenmarkfibrose jeglicher Genese) abgeklärt werden.
Bei einer paradoxen Verminderung der Hämoglobinwerte und der Entwicklung einer schweren Anämie, die mit einem erniedrigten Retikulozytenwert einhergeht, sollten die Behandlung mit Epoetin alfa sofort abgesetzt und die Anti-Erythropoetin-Antikörper bestimmt werden. Eine Untersuchung des Knochenmarks zur Diagnose einer PRCA sollte ebenfalls erwogen werden.
Aufgrund des Risikos einer Kreuzreaktion sollte keine andere ESA-Therapie begonnen werden.

Behandlung der symptomatischen Anämie bei Erwachsenen und Kindern mit chronischer Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, die mit Epoetin alfa behandelt werden, sollten regelmäßig Hämoglobin-Bestimmungen durchgeführt werden, bis ein stabiler Hämoglobin-Wert erreicht wird. Dieser soll danach in regelmäßigen Abständen überprüft werden.
Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz sollte der Hämoglobinanstieg ungefähr 1 g/dl (0,62 mmol/l)

pro Monat betragen und 2 g/dl (1,25 mmol/l) pro Monat nicht überschreiten, um das Risiko der Zunahme eines Bluthochdrucks zu minimieren.
Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz sollte die Hämoglobin-Erhaltungskonzentration den oberen Grenzwert des in Abschnitt 4.2 angegebenen Bereichs der Hämoglobinkonzentration nicht überschreiten. In klinischen Studien wurde ein erhöhtes Risiko hinsichtlich Tod und schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse beobachtet, wenn ESAs verabreicht wurden, um eine Hämoglobinkonzentration von mehr als 12 g/dl (7,5 mmol/l) zu erreichen.
Kontrollierte klinische Studien haben keinen einer Epoetingabe zuschreibbaren signifikanten Nutzen gezeigt, wenn die Hämoglobinkonzentration über den Wert erhöht wird, der für die Kontrolle der Symptome der Anämie und zur Vermeidung von Bluttransfusionen notwendig ist.
Vorsicht ist geboten bei der Steigerung der Epoetin alfa HEXAL-Dosis bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, da hohe kumulative Epoetin-Dosen mit einem erhöhten Risiko für Mortalität, schwerwiegende kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Ereignisse einhergehen können. Bei Patienten mit schlechtem Hämoglobin-Ansprechen auf Epoetine sollten alternative Ursachen für das schlechte Ansprechen in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).
Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, die mit subkutaner Gabe von Epoetin alfa behandelt werden, müssen regelmäßig auf Wirkverlust hin überwacht werden, der als keine oder verringerte Reaktion auf die Epoetin alfa-Behandlung bei Patienten definiert wird, die zuvor auf solch eine Therapie angesprochen haben. Dies zeigt sich durch andauernden Hämoglobinabfall trotz einer Erhöhung der Dosis von Epoetin alfa (siehe Abschnitt 4.8).
Bei Verabreichung von Epoetin alfa in längeren Dosierungsintervallen (länger als einmal wöchentlich) können bei einigen Patienten möglicherweise keine ausreichenden Hämoglobinwerte aufrechterhalten werden (siehe Abschnitt 5.1), so dass eine Erhöhung der Epoetin-alfa-Dosis erforderlich werden kann. Die Hämoglobinwerte sind regelmäßig zu kontrollieren.
Shunt-Thrombosen sind insbesondere bei Hämodialysepatienten aufgetreten, die eine Tendenz zur Hypotonie aufweisen oder deren arteriovenöse Fisteln Komplikationen aufweisen (z.B. Stenosen, Aneurysmen, etc.). Eine frühzeitige Shuntkorrektur und Thromboseprophylaxe durch Verabreichung von z.B. Acetylsalicylsäure wird bei diesen Patienten empfohlen.
In Einzelfällen wurde über Hyperkaliämie berichtet, jedoch konnte ein Kausalzusammenhang nicht festgestellt werden. Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz sollten die Serumelektrolyte überwacht werden. Bei erhöhtem (oder ansteigendem) Kaliumwert sollte zusätzlich zu einer geeigneten Behandlung der Hyperkaliämie erwogen werden, die Epoetin-alfa-Therapie bis zur Normalisierung der Kaliumwerte zu unterbrechen.
Aufgrund des Anstiegs des Hämatokrits 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 chemotherapieinduzierter Anämie
Bei Tumorpatienten, die mit Epoetin alfa behandelt werden, sollten regelmäßig Hämoglobin- Bestimmungen durchgeführt werden, bis ein stabiler Hämoglobin-Wert erreicht ist. Dieser soll danach in regelmäßigen Abständen überprüft werden.
Epoetine sind Wachstumsfaktoren, die primär die Bildung von Erythrozyten anregen. Erythropoetin- Rezeptoren können auf der Oberfläche verschiedener Tumorzellen exprimiert werden. Wie bei allen Wachstumsfaktoren gibt es Bedenken, dass Epoetine das Wachstum von Tumoren anregen könnten. In mehreren kontrollierten Studien zeigten Epoetine keine Verbesserung des Gesamtüberlebens oder eine Verminderung des Risikos einer Tumorprogression bei Patienten mit tumorassoziierter Anämie.
In kontrollierten klinischen Studien zeigte die Anwendung von Epoetin alfa und anderen ESAs:
- eine verkürzte Zeit bis zur Tumorprogression bei Patienten mit fortgeschrittenen Kopf-Hals- Tumoren, die eine Strahlentherapie erhielten und bei denen eine Hämoglobinkonzentration über 14 g/dl (8,7 mmol/l) angestrebt wurde
- eine verkürzte Gesamtüberlebenszeit und erhöhte Zahl an Todesfällen, zurückzuführen auf eine Tumorprogression nach 4 Monaten, bei Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs, die eine Chemotherapie erhielten und bei denen Hämoglobinwerte von 12 bis 14 g/dl (7,5 bis 8,7 mmol/l) angestrebt wurden
- ein erhöhtes Sterberisiko bei Patienten mit einer aktiven malignen Erkrankung, die weder eine Chemo- noch eine Strahlentherapie erhielten und bei denen eine Hämoglobinkonzentration von 12 g/dl (7,5 mmol/l), angestrebt wurde. ESAs sind für die Anwendung in dieser Patientenpopulation nicht indiziert.

In Anbetracht des oben Genannten sollten in manchen klinischen Situationen Bluttransfusionen die bevorzugte Behandlung für das Management einer Anämie bei Tumorpatienten sein. Die Entscheidung für die Gabe einer rekombinanten Erythropoetin-Behandlung sollte auf einer Nutzen-Risiko-Bewertung unter Einbeziehung des jeweiligen Patienten erfolgen, welche den speziellen klinischen Kontext berücksichtigen sollte.

Faktoren, die bei dieser Beurteilung berücksichtigt werden sollten, sollten die Art des Tumors und sein Stadium, das Ausmaß der Anämie, die Lebenserwartung, die Umgebung, in der der Patient behandelt wird, und die Präferenz des Patienten einschließen (siehe Abschnitt 5.1).
Bei Tumorpatienten unter Chemotherapie, die möglicherweise transfundiert werden müssen, sollte für die Beurteilung der Therapieeffizienz von Epoetin alfa eine 2- bis 3-wöchige Verzögerung zwischen ESA-Gabe und der Erythropoetin-Antwort berücksichtigt werden.

Patienten, die präoperativ an einem autologen Blutspendeprogramm teilnehmen

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

Patienten, bei denen ein großer elektiver orthopädischer Eingriff vorgesehen ist

Fremdblutsparende Maßnahmen sollten bei operativen Eingriffen immer zum Einsatz kommen.
Patienten, die sich einem elektiven orthopädischen Eingriff unterziehen, haben ein erhöhtes Risiko für thrombotische und vaskuläre Erkrankungen, besonders bei einer zugrundeliegenden kardiovaskulären Erkrankung. Daher sollte insbesondere bei diesen Patienten eine angemessene Thromboseprophylaxe erfolgen. Zusätzlich sollten spezielle Vorsichtsmaßnahmen bei Patienten mit Disposition für tiefe Venenthrombosen (TVT) ergriffen werden. Weiterhin besteht ein erhöhtes Risiko bei Behandlung mit Epoetin alfa für Patienten mit einem Ausgangshämoglobinwert von > 13 g/dl (> 8,1 mmol/l) für postoperative thrombotische/vaskuläre Erkrankungen. Aus diesem Grund sollte bei Patienten mit einem Ausgangshämoglobinwert von > 13 g/dl (> 8,1 mmol/l) Epoetin alfa nicht gegeben werden.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Fertigspritze, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

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 mit Erythropoese-hemmender Wirkung können das Ansprechen auf Epoetin alfa vermindern.
Da Ciclosporin an Erythrozyten gebunden wird, besteht potentiell die Möglichkeit einer Wechselwirkung. Wird Epoetin alfa zusammen mit Ciclosporin angewendet, sollten 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 dem Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktor (G-CSF) oder dem Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierenden Faktor (GM-CSF) bezüglich hämatologischer Differenzierung oder Proliferation.
Bei erwachsenen Frauen mit metastasiertem Brustkrebs hatte die gleichzeitige subkutane Verabreichung von 40.000 I.E./ml Epoetin alfa und 6 mg/kg KG Trastuzumab keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Trastuzumab.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Epoetin alfa bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Demzufolge darf Epoetin alfa nur angewendet werden, wenn der mögliche Nutzen gegenüber dem möglichen Risiko für den Föten überwiegt. Die Anwendung von Epoetin alfa wird bei Schwangeren, die an einem autologen Blutspendeprogramm teilnehmen, nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob exogenes Epoetin alfa in die Muttermilch übergeht. Epoetin alfa sollte bei stillenden Müttern mit Vorsicht angewendet werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Epoetin alfa verzichtet werden soll/die Behandlung mit Epoetin alfa zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie mit Epoetin alfa für die Frau zu berücksichtigen.
Die Anwendung von Epoetin alfa wird bei stillenden Frauen, die an einem autologen Blutspendeprogramm teilnehmen, nicht empfohlen.

Fertilität

Zu potentiellen Auswirkungen von Epoetin alfa auf die Fertilität von Männern oder Frauen wurden keine Studien durchgeführt.

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

Zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen wurden keine Studien durchgeführt. Epoetin alfa HEXAL hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigste Nebenwirkung während der Therapie mit Epoetin alfa ist ein dosisabhängiger Blutdruckanstieg bzw. die Verschlechterung einer bereits bestehenden Hypertonie. Eine Überwachung des Blutdrucks, insbe-

sondere bei Therapiebeginn, sollte durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.4).
Die häufigsten in klinischen Studien mit Epoetin alfa beobachteten Nebenwirkungen waren Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Fieber und Kopfschmerzen. Grippeähnliche Symptome können insbesondere zu Beginn der Behandlung auftreten.
In Studien mit verlängerten Dosisintervallen bei erwachsenen Patienten mit noch nicht dialysepflichtiger Niereninsuffizienz wurde über eine Kongestion der Atemwege berichtet; diese umfasste eine Kongestion der oberen Atemwege und der Nase sowie eine Nasopharyngitis.
Bei mit ESAs behandelten Patienten wurde eine erhöhte Inzidenz thrombovaskulärer Ereignisse (TVEs) beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Von insgesamt 3.262 Probanden in 23 randomisierten, placebo- oder Standardtherapie-kontrollierten Doppelblindstudien wurden 1.992 mit Anämie in die Beurteilung des allgemeinen Sicherheitsprofils von Epoetin alfa einbezogen. Dabei handelte es sich um 228 Epoetin-alfa-behandelte Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (CRF) aus 4 Studien zu dieser Erkrankung (2 Studien mit noch nicht dialysepflichtigen Patienten [n = 131 behandelte CRF-Patienten] und 2 Studien mit Patienten unter Dialyse [n = 97 behandelte CRF-Patienten]), 1.404 behandelte Tumorpatienten aus 16 Studien zu chemotherapieinduzierter Anämie, 147 behandelte Patienten aus 2 Studien zur autologen Blutspende sowie 213 behandelte Patienten aus 1 Studie im perioperativen Setting. Nebenwirkungen, die von den im Rahmen dieser Studien mit Epoetin alfa behandelten Patienten mit einer Häufigkeit von ≥ 1% angegeben wurden, werden in der nachfolgenden Tabelle aufgelistet.
Die Häufigkeitsangaben sind wie folgt definiert: Sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100); selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse	***Häufigkeit***					
	Sehr häufig	***Häufig***	***Gelegentlich***	***Selten***	***Sehr selten***	***Nicht bekannt***
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					Erythropoetin-antikörpervermittelte Erythroblastopenie[1,4] Thrombozythämie[1]	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Hyperkaliämie[2]			
Erkrankungen des Immunsystems						Anaphylaktische Reaktion[4], Überempfindlichkeit[4]
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen	Krampfanfälle			
Gefäßerkrankungen		Venöse und arterielle Thrombosen[3], Hypertonie				Hypertensive Krise[4]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Husten	Kongestion der Atemwege			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen					
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hautausschlag				Angioneurotisches Ödem[4], Urtikaria[4]
Skelettmuskulatur-Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Arthralgie, Knochenschmerzen, Myalgie,				

		Schmerz in den Extremitäten				
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen						Porphyrie[4]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber	Schüttelfrost, grippeähnliche Symptome, Reaktion an der Injektionsstelle, periphere Ödeme				unzureichende Wirksamkeit[4]

1 identifiziert nach der Zulassung, Abschätzung der Häufigkeit anhand spontaner UAW-Meldeungen
2 Häufig unter
3 Einschließlich arterieller und venöser sowie tödlicher und nicht-tödlicher Ereignissewie z.B. tiefe Venenthrombosen, Lungenembolien, Netzhautthrombosen, arterielle Thrombosen (einschließlich Myokardinfarkte), zerebrovaskuläre Insulte (einschließlich Hirninfarkte und Hirnblutungen), transitorische ischämische Attacken und Shunt-Thrombosen (auch an den Dialysegeräten) sowie Thrombosen in arteriovenösen Shuntaneurysmen.
4 Nähere Beschreibung im folgenden Abschnitt und/oder in Abschnitt 4.4.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Über Überempfindlichkeitsreaktionen wie Hautausschlag (einschließlich Urtikaria), anaphylaktische Reaktionen und angioneurotische Ödeme wurde berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Hypertensive Krisen mit Enzephalopathie und Krampfanfällen, die unverzüglicher ärztlicher Hilfe und einer intensivmedizinischen Betreuung bedurften, traten unter der Behandlung mit Epoetin alfa auch bei Patienten auf, die zuvor einen normalen oder niedrigen Blutdruck aufwiesen. Als mögliches Warnsignal sind insbesondere plötzlich einsetzende, stechende, migräneartige Kopfschmerzen zu beachten (siehe Abschnitt 4.4).

Sehr selten (< 1/10.000 Fälle pro Patientenjahr) wurde nach monate- bis jahrelanger Behandlung mit Epoetin alfa eine Antikörper-vermittelte Erythroblastopenie beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche mit chronischer Niereninsuffizienz und Hämodialyse

Von Kindern und Jugendlichen mit chronischer Niereninsuffizienz unter Dialyse liegen nur in begrenztem Umfang im Rahmen klinischer Studien erhobene oder nach der Zulassung gewonnene Daten vor. Speziell in diesen Altersgruppen auftretende Nebenwirkungen, die in der obigen Tabelle nicht angeführt oder mit der zugrunde liegenden Erkrankung nicht übereinstimmend sind, wurden bei dieser Patientengruppe nicht berichtet.

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 in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

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 ein Aderlass durchgeführt werden. Wenn notwendig, sollten zusätzliche supportive Maßnahmen bereitgestellt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antianämika, Erythropoietin
ATC-Code: B03XA01.

Epoetin alfa HEXAL ist ein biologisch / biotechnologisch hergestelltes Arzneimittel, das im Wesentlichen einem bereits zugelassenen Arzneimittel gleicht. Ausführliche Informationen sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu/ verfügbar.

Wirkmechanismus

Erythropoetin (EPO) ist ein Glykoproteinhormon, das primär in der Niere als Reaktion auf eine Hypoxie gebildet wird und als zentraler Regulator der Erythrozytenneubildung fungiert. EPO ist an allen Phasen der Erythropoese beteiligt, wobei es seine Hauptwirkung auf der Ebene der Erythrozyten- Vorläuferzellen entfaltet. Nach der Bindung von EPO an seinen Rezeptor auf der Zellmembran aktiviert es Signaltransduktionswege, die ihrerseits die Apoptose modifizieren und die Erythrozytenproliferation stimulieren. Rekombinantes

humanes EPO (Epoetin alfa), das in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters exprimiert wird, weist eine mit dem menschlichen renalen EPO identische Sequenz von 165 Aminosäuren auf; mittels funktioneller Untersuchungsmethoden lassen sich die beiden Moleküle nicht voneinander unterscheiden. Das apparente Molekulargewicht von Erythropoetin beträgt 32.000 bis 40.000 Dalton.
Erythropoetin ist ein Wachstumsfaktor, das hauptsächlich die Bildung von Erythrozyten stimuliert. Erythropoetinrezeptoren können auf der Oberfläche verschiedener Tumorzellen exprimiert werden.

Pharmakodynamische Wirkungen

Gesunde Probanden

Nach Einzeldosen von Epoetin alfa (20.000 bis 160.000 I.E. subkutan) zeigte sich hinsichtlich der untersuchten pharmakodynamischen Marker (Retikulozyten, Erythrozyten und Hämoglobinwerte) ein dosisabhängiges Ansprechen. Der prozentuale Retikulozytenanteil wies hierbei ein klares Konzentrations-Zeit-Profil im Hinblick auf den Spitzenwert und den Abfall auf den Ausgangswert auf. Für die Erythrozyten- und Hämoglobinwerte wurde ein weniger klar akzentuiertes Profil beobachtet.
Im Allgemeinen stiegen alle pharmakodynamischen Marker linear mit steigender Dosis an und erreichten bei den höchsten Dosen auch ein maximales Ansprechen.
In weiteren pharmakodynamischen Studien wurde die Gabe von einmal wöchentlich 40.000 I.E. mit der von dreimal wöchentlich 150 I.E./kg KG verglichen. Ungeachtet bestimmter Unterschiede in den Konzentrations-Zeit-Kurven war das pharmakodynamische Ansprechen (gemessen am prozentualen Anteil der Retikulozyten, des Hämoglobins und an der Gesamtzahl der Erythrozyten) unter beiden Dosierungen ähnlich. Ergänzende Studien verglichen die jeweils subkutane Gabe von einmal wöchentlich 40.000 I.E. Epoetin alfa mit der von zweiwöchentlich 80.000 bis 120.000 I.E. Auf Grundlage der Ergebnisse dieser pharmakodynamischen Studien mit gesunden Probanden scheint die einmal wöchentliche Gabe von 40.000 I.E. im Hinblick auf die Erythropoese wirksamer zu sein als die Verabreichung alle zwei Wochen, auch wenn bei wöchentlicher und zweiwöchentlicher Verabreichung eine ähnliche Retikulozytenproduktion beobachtet wurde.

Chronische Niereninsuffizienz

Für Epoetin alfa konnte eine Stimulation der Erythropoese bei anämischen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz nachgewiesen werden; dies betraf sowohl Dialysepatienten als auch noch nicht dialysepflichtige Patienten. Der erste Anhalt für ein Ansprechen ist ein Anstieg der Retikulozyten innerhalb von 10 Tagen, gefolgt von einem Anstieg der Erythrozytenzahl, des Hämoglobin- und des Hämatokritwertes, der gewöhnlich innerhalb von 2 bis 6 Wochen eintritt. Das Ansprechen des Hämoglobinwertes variiert interindividuell und kann durch bestehende Eisenreserven und Begleiterkrankungen beeinflusst werden.

Chemotherapieinduzierte Anämie

Die dreimal wöchentliche oder einmal wöchentliche Gabe von Epoetin alfa bewirkte bei anämischen Tumorpatienten unter Chemotherapie nach dem ersten Monat der Behandlung einen Anstieg des Hämoglobins und eine Reduktion des Transfusionsbedarfs.
In einer Studie wurden die Gabe von dreimal wöchentlich 150 I.E./kg KG und die von einmal wöchentlich 40.000 I.E. bei gesunden Probanden und anämischen Tumorpatienten miteinander verglichen. Die Zeitprofile der Veränderungen des prozentualen Anteils der Retikulozyten, des Hämoglobin- und des Erythrozytenwertes waren unter beiden Dosierungen bei den Gesunden wie auch bei den anämischen Tumorpatienten ähnlich. Die AUCs der entsprechenden pharmakodynamischen Parameter stimmten unter dreimal wöchentlich 150 I.E./kg KG und einmal wöchentlich 40.000 I.E bei den gesunden Probanden und den anämischen Tumorpatienten ebenfalls überein.

Erwachsene, die an einem autologen Blutspendeprogramm teilnahmen

Epoetin alfa erwies sich als wirksam sowohl im Hinblick auf die Neubildung von Erythrozyten zugunsten der Eigenblutgewinnung als auch bezüglich der Begrenzung des Hämoglobinabfalls bei Patienten vor einem geplanten großen chirurgischen Eingriff, bei denen eine bedarfsgerechte Eigenblutspende nicht zu erwarten war. Die stärksten Effekte wurden bei Patienten mit niedrigem Hämoglobinwert (≤ 13 g/dl) beobachtet.

Behandlung von erwachsenen Patienten vor einem großen elektiven orthopädischen Eingriff

Bei Patienten mit einem geplanten großen elektiven orthopädischen Eingriff und einem Ausgangs- Hämoglobinwert von > 10 bis ≤ 13 g/dl konnte gezeigt werden, dass Epoetin alfa das Risiko für eine Fremdbluttransfusion reduziert und die Erholung der Erythropoese fördert (höhere Hämoglobin- und Hämatokritwerte und gesteigerte Retikulozytenzahl).

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Chronische Niereninsuffizienz

Epoetin alfa wurde in klinischen Studien an anämischen Erwachsenen mit chronischer Niereninsuffizienz (sowohl unter Hämodialyse als auch bei nicht dialysepflichtigen Patienten) bezüglich der Behandlung einer Anämie und der Erhaltung des Hämatokrits innerhalb eines Zielbereiches von 30 bis 36% untersucht.
In klinischen Studien reagierten ca. 95% der Patienten auf eine Anfangsdosis von dreimal wöchentlich 50 bis 150 I.E./kg KG mit einem klinisch signifikanten Anstieg des Hämatokrits. Nach etwa zwei Behandlungsmonaten benötigten praktisch alle Patienten keine weiteren Transfusionen. Nach dem Erreichen des Zielhämatokrits wurde die Erhaltungsdosis für jeden Patienten individuell ermittelt.
In den drei größten klinischen Studien mit erwachsenen Hämodialysepatienten betrug die für eine Stabilisierung des Hämatokrits zwischen 30 und 36% erforderliche mediane Erhaltungsdosis ca.75 I.E./kg KG dreimal

wöchentlich.
In einer doppelblinden, placebokontrollierten multizentrischen Studie zur Lebensqualität von Hämodialysepatienten konnte gegenüber der Placebo-Gruppe bei den mit Epoetin alfa behandelten Patienten nach sechsmonatiger Behandlung eine klinisch und statistisch signifikante Verbesserung im Hinblick auf Erschöpfung, körperliche Beschwerden, persönliche Beziehungen und Depression (Fragebogen zur Nierenerkrankung, Kidney Disease Questionnaire) nachgewiesen werden. Die Patienten in der mit Epoetin alfa behandelten Gruppe nahmen zudem an einer offenen Verlängerungsstudie teil, in der eine Verbesserung der Lebensqualität über einen Zeitraum von weiteren 12 Monaten nachgewiesen werden konnte.

Erwachsene Patienten mit noch nicht dialysepflichtiger Niereninsuffizienz

In klinischen Studien mit noch nicht dialysepflichtigen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, die mit Epoetin alfa behandelt wurden, betrug die durchschnittliche Behandlungsdauer knapp 5 Monate. Diese Patienten sprachen auf die Behandlung mit Epoetin alfa ähnlich an wie die Dialysepatienten. Die noch nicht dialysepflichtigen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz zeigten einen dosisabhängigen und anhaltenden Hämatokrit-Anstieg, sowohl bei intravenöser als auch bei subkutaner Gabe von Epoetin alfa. Beide Applikationsarten von Epoetin alfa führten zu einem ähnlichen Anstieg des Hämatokritwertes. Darüber hinaus konnten mit Epoetin-alfa-Dosen von 75 bis 150 I.E./kg/Woche über einen Zeitraum von bis zu 6 Monaten Hämatokritwerte von 36 bis 38% aufrechterhalten werden.
In zwei Studien zu erweiterten Dosisintervallen von Epoetin alfa (dreimal pro Woche, einmal pro Woche, einmal alle 2 Wochen sowie einmal alle 4 Wochen) konnten bei einigen Patienten mit längeren Dosisintervallen keine adäquaten Hämoglobinwerte aufrechterhalten werden, so dass die diesbezüglich im Studienprotokoll definierten Abbruchkriterien erreicht wurden (0% in den Gruppen mit einmal wöchentlicher Gabe, 3,7% in den Gruppen mit zweiwöchentlicher Gabe und 3,3% in den Gruppen mit vierwöchentlicher Gabe).
In einer randomisierten prospektiven Studie wurden 1.432 anämische, nicht dialysepflichtige Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz untersucht. Die Patienten erhielten eine Behandlung mit Epoetin alfa, mit der der Hämoglobinwert dauerhaft auf 13,5 g/dl (oberhalb der empfohlenen Hämoglobinkonzentration) oder auf 11,3 g/dl eingestellt werden sollte. Ein schwerwiegendes kardiovaskuläres Ereignis (Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz) trat bei 125 (18%) der 715 Patienten in der Gruppe mit dem höheren Hämoglobinwert gegenüber 97 (14%) der 717 Patienten in der Gruppe mit dem niedrigeren Hämoglobinwert auf (Hazard Ratio [HR] 1,3; 95%-KI: 1,0; 1,7; p = 0,03).
Von klinischen Studien mit ESAs bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (dialysepflichtige und nicht dialysepflichtige Patienten mit und ohne Diabetes) wurden gepoolte Post-hoc Analysen durchgeführt. Im Zusammenhang mit höheren kumulativen ESA-Dosen, unabhängig vom Diabetes- oder Dialysestatus, wurde eine Tendenz zu höheren Risiko-Schätzwerten für die Gesamtmortalität sowie für kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Ereignisse beobachtet (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Behandlung von Patienten mit chemotherapieinduzierter Anämie

Epoetin alfa wurde auch in klinischen Studien mit erwachsenen anämischen Tumorpatienten mit lymphatischen und soliden Tumoren sowie mit Patienten unter verschiedenen Chemotherapie- Regimen inkl. platinhaltiger und nicht-platinhaltiger Therapien untersucht. In diesen Studien konnte nachgewiesen werden, dass Epoetin alfa sowohl bei dreimal als auch bei einmal wöchentlicher Gabe nach einmonatiger Therapie bei anämischen Tumorpatienten den Hämoglobinwert erhöhte und den Transfusionsbedarf reduzierte. In einigen Studien schloss sich an die Doppelblindphase eine offene Phase an, in der alle Patienten Epoetin alfa erhielten und eine Aufrechterhaltung der Wirkung beobachtet wurde.
Die verfügbaren Daten deuten darauf hin, dass Patienten mit hämatologischen Neoplasien ebenso auf die Behandlung mit Epoetin alfa ansprechen wie Patienten mit soliden Tumoren; ebenso sprechen Patienten mit oder ohne Infiltration des Knochenmarks vergleichbar auf eine Epoetin-alfa-Therapie an. Die Vergleichbarkeit zwischen den Epoetin-alfa- und den Placebo-Gruppen im Hinblick auf die Intensität der Chemotherapie konnte in den Chemotherapiestudien anhand einer vergleichbaren Neutrophilen-AUC bei den mit Epoetin alfa und den mit Placebo behandelten Patienten nachgewiesen werden; auch war der Anteil der Patienten, bei denen die absolute Neutrophilenzahl auf unter 500 bis 1.000 Zellen/µl abfiel, in den mit Epoetin alfa und den mit Placebo behandelten Gruppen ähnlich. In einer prospektiven, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie, die an 375 anämischen Patienten mit verschiedenen nicht-myeloischen Tumoren mit nicht-platinhaltiger Chemotherapie durchgeführt wurde, zeigte sich eine signifikante Reduktion der anämiebedingten Folgeerscheinungen (z.B. Fatigue/Erschöpfung, verminderte Leistungsfähigkeit und Aktivitätseinschränkung). Diese Folgeerscheinungen wurden 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 weitere, kleinere, randomisierte, placebokontrollierte Studien konnten keine signifikante Verbesserung der mit EORTC-QLQ-C30 Scale oder CLAS ermittelten Lebensqualität zeigen.
In fünf großen kontrollierten Studien, die insgesamt 2.833 Patienten einschlossen, wurden das Überleben und die Tumorprogression untersucht. Vier dieser fünf Studien waren doppelblind, placebo-kontrolliert, eine Studie war offen. In diesen Studien wurden einerseits Patienten rekrutiert, die mit Chemotherapie behandelt wurden (zwei Studien), andererseits Patientenpopulationen, bei denen ESAs nicht indiziert sind: Patienten mit Tumoranämie, die keine Chemotherapie erhalten, und Patienten mit Kopf- und Halstumoren, die eine

Radiotherapie erhalten. Bei zwei Studien betrug die Zielhämoglobinkonzentration > 13 g/dl (8,1 mmol/l), in den verbleibenden 3 Studien betrug diese 12 bis 14 g/dl (7,5 bis 8,7 mmol/l). In der offenen Studie gab es keinen Unterschied im Gesamtüberleben zwischen Patienten, die mit humanen rekombinanten Erythropoetinen behandelt wurden und der Kontrollgruppe. In den vier placebokontrollierten Studien betrug die Hazard Ratio für das Gesamtüberleben zwischen 1,25 und 2,47 zugunsten des Kontrollarms.
Diese Studien zeigten eine konsistente, nicht erklärbare, statistisch signifikante Erhöhung der Sterblichkeit im Vergleich zum Kontrollarm bei Patienten, die zur Behandlung ihrer Anämie, aufgrund unterschiedlicher, häufig auftretender Tumore, rekombinantes humanes Erythropoetin erhielten. Das Resultat bezüglich der Gesamtüberlebenszeit in diesen Studien ließ sich nicht allein durch die unterschiedliche Thromboseinzidenz und den damit verbundenen Komplikationen zwischen der Kontrollgruppe und der mit ESAs behandelten Gruppe erklären.
Zudem wurde eine patientenbasierte Analyse mit mehr als 13.900 Tumorpatienten (Chemo-, Radio-, Chemoradiotherapie oder keine Therapie) durchgeführt, die an 53 kontrollierten klinischen Studien mit verschiedenen Epoetinen teilnahmen. Die Metaanalyse der Daten des Gesamtüberlebens ergab einen Schätzwert für die Hazard-Ratio von 1,06 zugunsten der Kontrollgruppe (95%-KI: 1,00; 1,12; 53 Studien und 13.933 Patienten) und 1,04 für die Krebspatientengruppe, die eine Chemotherapie erhielten (95%-KI: 0,97; 1,11; 38 Studien und 10.441 Patienten). Die Metaanalyse zeigte ferner ein signifikant erhöhtes relatives Risiko für thromboembolische Ereignisse bei Krebspatienten, die rekombinante humane Erythropoetine erhielten (siehe Abschnitt 4.4).

Autologes Blutspendeprogramm

Die Wirkung von Epoetin alfa zur Erleichterung von Eigenblutspenden wurde bei Patienten mit niedrigem Hämatokrit (≤ 39%, keine Eisenmangelanämie), bei denen eine große orthopädische Operation geplant war, im Rahmen einer placebokontrollierten Doppelblindstudie mit 204 Patienten sowie in einer einfach verblindeten, placebokontrollierten Studie mit 55 Patienten untersucht.
In der Doppelblindstudie erhielten die Patienten über einen Zeitraum von 3 Wochen im Abstand von 3 bis 4 Tagen jeweils einmal täglich 600 I.E./kg KG Epoetin alfa oder Placebo intravenös (insgesamt 6 Dosen). Im Durchschnitt konnten die mit Epoetin alfa behandelten Patienten signifikant mehr Einheiten Eigenblut spenden (4,5 Einheiten) als die mit Placebo behandelten Patienten (3,0 Einheiten).
In der einfach verblindeten Studie erhielten die Patienten über einen Zeitraum von 3 Wochen im Abstand von 3 bis 4 Tagen jeweils einmal täglich entweder 300 I.E./kg KG oder 600 I.E./kg KG Epoetin alfa oder Placebo intravenös (insgesamt 6 Dosen). Die mit Epoetin alfa behandelten Patienten konnten hier ebenfalls signifikant mehr Einheiten Eigenblut 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 Behandlung mit Epoetin alfa reduzierte im Vergleich zu den Patienten, die kein Epoetin alfa erhielten, das Risiko für eine Fremdblutexposition um 50%.

Große elektive orthopädische Eingriffe

Der Einfluss von Epoetin alfa (300 I.E./kg KG oder 100 I.E./kg KG) auf den Bedarf an Fremdbluttransfusionen wurde im Rahmen einer placebokontrollierten klinischen Doppelblindstudie bei erwachsenen Patienten ohne Eisenmangel untersucht, bei denen eine große, elektive orthopädische Hüft- oder Knieoperation geplant war. Epoetin alfa wurde über einen Zeitraum von 10 Tagen präoperativ, am OP-Tag sowie über weitere vier Tage postoperativ jeweils subkutan appliziert. Die Patienten wurden nach ihrem Ausgangshämoglobin stratifiziert (≤ 10 g/dl, > 10 bis ≤ 13 g/dl und > 13 g/dl).
Epoetin alfa 300 I.E./kg KG reduzierte das Risiko für eine Fremdbluttransfusion bei den Patienten mit einem Ausgangshämoglobin von > 10 bis ≤ 13 g/dl signifikant. Sechzehn Prozent der mit Epoetin alfa 300 I.E./kg KG behandelten Patienten, 23% der mit Epoetin alfa 100 I.E./kg KG behandelten Patienten und 45% der mit Placebo behandelten Patienten benötigten eine Transfusion.
In einer offenen Parallelgruppenstudie mit erwachsenen Patienten ohne Eisenmangel, die einen Ausgangshämoglobinwert von ≥ 10 bis ≤ 13 g/dl aufwiesen und bei denen eine große, elektive orthopädische Hüft- oder Knieoperation geplant war, wurden die beiden folgenden Dosierungsschemata miteinander verglichen: Epoetin alfa 300 I.E./kg KG subkutan täglich über einen Zeitraum von 10 Tagen präoperativ, am OP-Tag sowie über weitere vier Tage postoperativ vs. Epoetin alfa 600 I.E./kg subkutan einmal wöchentlich über einen Zeitraum von 3 Wochen präoperativ sowie am OP-Tag.
Vom Beginn der Behandlung bis zum Beginn der OP war der mittlere Hämoglobinanstieg in der Gruppe mit 600 I.E./kg KG/Woche (1,44 g/dl), doppelt so hoch wie der in der Gruppe mit 300 I.E./kg KG/Tag (0,73 g/dl) beobachtete Wert. Die mittleren Hämoglobinwerte waren während der gesamten postoperativen Phase in beiden Behandlungsgruppen ähnlich.
Das in den beiden Behandlungsgruppen beobachtete erythropoetische Ansprechen führte zu ähnlichen Transfusionsraten (16% in der Gruppe mit 600 I.E./kg KG wöchentlich und 20% in der Gruppe mit 300 I.E./kg KG täglich).

Kinder und Jugendliche

Chronische Niereninsuffizienz

Epoetin alfa wurde im Rahmen einer 52-wöchigen, offenen, nicht randomisierten klinischen Studie mit offenem Dosisbereich bei Kindern und Jugendlichen mit chronischer Niereninsuffizienz und Hämodialysebe-

handlung untersucht. Das mediane Alter der in die Studie aufgenommenen Patienten betrug 11,6 Jahre (Spannweite: 0,5 bis 20,1 Jahre).
Epoetin alfa wurde intravenös in einer Dosierung von 75 I.E./kg KG/Woche, verteilt auf 2 oder 3 separate Dosen, im Anschluss an die Dialyse appliziert; diese Dosierung wurde in Abständen von 4 Wochen um jeweils 75 I.E./kg KG/Woche (bis zu einem Maximum von 300 I.E./kg KG/Woche) auftitriert, um einen Hämoglobinanstieg um 1 g/dl/Monat zu erzielen. Der angestrebte Bereich der Hämoglobinkonzentration lag zwischen 9,6 und 11,2 g/dl. Einundachtzig Prozent der Patienten erreichten den Hämoglobinzielwert. Die mediane Zeit bis zum Erreichen des Zielwertes betrug 11 Wochen, die mediane Dosis bei Erreichen des Zielwertes betrug 150 I.E./kg KG/Woche. Von den Patienten, die den Zielwert erreichten, erhielten 90% ein Dosisregime mit 3 Gaben pro Woche.
Nach 52 Wochen waren noch 57% der Patienten in der Studie und erhielten eine mediane Dosis von 200 I.E./kg KG/Woche.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Zwölf bis 18 Stunden nach subkutaner Injektion erreichen die Serumspiegel von Epoetin alfa ein Maximum. Nach wiederholter, einmal wöchentlicher, subkutaner Gabe von 600 I.E./kg KG war keine Kumulation zu beobachten.
Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt bei gesunden Probanden nach subkutaner Gabe ca. 20%.

Verteilung

Das mittlere Verteilungsvolumen betrug bei gesunden Probanden nach intravenöser Verabreichung von 50 oder 100 I.E./kg KG 49,3 ml/kg. Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz lag das Verteilungsvolumen nach intravenöser Einmalgabe (12 I.E./kg KG) bei 57-107 ml/kg und nach wiederholter Gabe (48-192 I.E./kg KG) bei 42-64 ml/kg, d. h. das Verteilungsvolumen ist etwas größer als der Plasmaraum.

Elimination

Die Halbwertszeit von Epoetin alfa beträgt nach wiederholter intravenöser Verabreichung bei gesunden Probanden etwa 4 Stunden.
Die Halbwertszeit bei subkutaner Verabreichung wird bei gesunden Probanden auf ca. 24 Stunden geschätzt.
Die mittlere Clearance (Cl/F) betrug bei Gabe von dreimal wöchentlich 150 I.E./kg KG bzw. einmal wöchentlich 40.000 I.E. bei gesunden Probanden jeweils 31,2 ml/h/kg KG resp. 12,6 ml/h/kg KG. Bei anämischen Tumorpatienten betrug die mittlere CL/F bei Gabe von dreimal wöchentlich 150 I.E./kg KG bzw. einmal wöchentlich 40.000 I.E. 45,8 ml/h/kg KG bzw. 11,3 ml/h/kg KG. Bei den meisten anämischen Tumorpatienten war die Cl/F unter einer zyklischen Chemotherapie bei subkutaner Gabe von einmal wöchentlich 40.000 I.E. bzw. dreimal wöchentlich 150 I.E./kg KG geringer als bei gesunden Probanden.

Linearität/Nicht-Linearität

Bei gesunden Probanden wurde nach intravenöser Verabreichung von dreimal wöchentlich 150 und 300 I.E./kg KG ein dosisabhängiger Anstieg der Epoetin-alfa-Serumkonzentration beobachtet. Die subkutane Verabreichung von Epoetin-alfa-Einzeldosen zwischen 300 und 2.400 I.E./kg KG ergab eine lineare Beziehung zwischen der verabreichten Dosis und der mittleren C_{max} sowie der mittleren AUC. Bei gesunden Probanden wurde eine inverse Beziehung zwischen der scheinbaren Clearance und der Dosis festgestellt.
In Studien zu verlängerten Dosierungsintervallen (einmal wöchentlich 40.000 I.E. und zweimal wöchentlich 80.000, 100.000 und 120.000 I.E.) wurde unter steady-state-Bedingungen eine lineare, aber nicht dosisproportionale Beziehung zwischen der verabreichten Dosis und der mittleren C_{max} sowie der mittleren AUC beobachtet.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Epoetin alfa zeigt, unabhängig von der Art der Verabreichung, eine dosisabhängige Wirkung auf die hämatologischen Parameter.

Kinder und Jugendliche

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

Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz ist die Halbwertszeit von intravenös verabreichtem Epoetin alfa mit ca. 5 Stunden gegenüber gesunden Probanden leicht verlängert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Toxizitätsstudien mit wiederholter Verabreichung war bei Hunden und Ratten, nicht jedoch bei Affen, die Epoetin-alfa-Therapie mit subklinischer Knochenmarkfibrose assoziiert.
Knochenmarkfibrose 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 drei Jahre mit Epoetin alfa behandelt wurden, war die Inzidenz der Knochenmarkfibrose gegenüber der Kontrollgruppe mit Dialysepatienten, die nicht mit Epoetin alfa behandelt wurden, nicht erhöht.

Epoetin alfa induziert weder Genmutationen bei Bakterien (Ames-Test) noch Chromosomenaberrationen in Säugetierzellen, Mikronuklei bei Mäusen oder eine Genmutation am HGPRT-Lokus.
Langzeitstudien zur Kanzerogenität sind nicht durchgeführt worden. Widersprüchliche Literaturdaten auf der Grundlage von in-vitro-Befunden aus humanen Tumorgewebeproben deuten auf eine tumorproliferierende Wirkung von Erythropoetinen hin. Die klinische Bedeutung dieser Befunde ist nicht geklärt.
In Zellkulturen menschlicher Knochenmarkszellen stimuliert Epoetin alfa spezifisch die Erythropoese, ohne die Leukopoese zu beeinflussen. Zytotoxische Auswirkungen von Epoetin alfa auf die Knochenmarkszellen waren nicht nachweisbar.
In tierexperimentellen Studien führte Epoetin alfa unter etwa dem 20-Fachen der für den Menschen empfohlenen wöchentlichen Dosis zu vermindertem fötalem Körpergewicht, verzögerter Ossifikation und erhöhter fötaler Mortalität. Diese Veränderungen werden als Folgen einer verminderten mütterlichen Gewichtszunahme interpretiert, deren Bedeutung für den Menschen unter therapeutischen Dosen unklar ist.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat
Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat
Natriumchlorid
Glycin
Polysorbat 80
Wasser für Injektionszwecke
Salzsäure (zur pH-Einstellung)
Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Kühl lagern und transportieren (2°C bis 8°C). Dieser Temperaturbereich ist strikt einzuhalten, bis das Arzneimittel dem Patienten appliziert wird.
Für den Zweck der ambulanten Anwendung kann das Arzneimittel aus dem Kühlschrank genommen und über einen Zeitraum von bis zu 3 Tagen bei Temperaturen unter 25°C gelagert werden. Das Arzneimittel darf nicht wieder in den Kühlschrank gestellt werden. Wird das innerhalb dieses Zeitraumes nicht verwendet, ist es zu verwerfen.
Nicht einfrieren oder schütteln.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Fertigspritzen (Glasart Typ 1), mit oder ohne Nadelschutzsystem, mit Kolbenstopfen (teflonüberzogener Gummi), versiegelt in einer Blisterpackung.

Epoetin alfa HEXAL 1.000 I.E./0,5 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze
Jede Fertigspritze enthält 0,5 ml Lösung.
Packungen mit 1 oder 6 Spritzen.

Epoetin alfa HEXAL 2.000 I.E./1 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze
Jede Fertigspritze enthält 1 ml Lösung.
Packungen mit 1 oder 6 Spritzen.

Epoetin alfa HEXAL 3.000 I.E./0,3 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze
Jede Fertigspritze enthält 0,3 ml Lösung.
Packungen mit 1 oder 6 Spritzen.

Epoetin alfa HEXAL 4.000 I.E./0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze
Jede Fertigspritze enthält 0,4 ml Lösung.
Packungen mit 1 oder 6 Spritzen.

Epoetin alfa HEXAL 5.000 I.E./0,5 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze
Jede Fertigspritze enthält 0,5 ml Lösung.
Packungen mit 1 oder 6 Spritzen.

Epoetin alfa HEXAL 6.000 I.E./0,6 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze
Jede Fertigspritze enthält 0,6 ml Lösung.
Packungen mit 1 oder 6 Spritzen.

Epoetin alfa HEXAL 7.000 I.E./0,7 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze
Jede Fertigspritze enthält 0,7 ml Lösung.
Packungen mit 1 oder 6 Spritzen.

Epoetin alfa HEXAL 8.000 I.E./0,8 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze

Jede Fertigspritze enthält 0,8 ml Lösung.
Packungen mit 1 oder 6 Spritzen.

Epoetin alfa HEXAL 9.000 I.E./0,9 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze

Jede Fertigspritze enthält 0,9 ml Lösung.
Packungen mit 1 oder 6 Spritzen.

Epoetin alfa HEXAL 10.000 I.E./1 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze

Jede Fertigspritze enthält 1 ml Lösung.
Packungen mit 1 oder 6 Spritzen.

Epoetin alfa HEXAL 20.000 I.E./0,5 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze

Jede Fertigspritze enthält 0,5 ml Lösung.
Packungen mit 1, 4 oder 6 Spritzen.

Epoetin alfa HEXAL 30.000 I.E./0,75 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze

Jede Fertigspritze enthält 0,75 ml Lösung.
Packungen mit 1, 4 oder 6 Spritzen.

Epoetin alfa HEXAL 40.000 I.E./1 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze

Jede Fertigspritze enthält 1 ml Lösung.
Packungen mit 1, 4 oder 6 Spritzen.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Epoetin alfa HEXAL darf nicht verwendet und muss verworfen werden,

- wenn die Flüssigkeit eine Färbung aufweist oder Schwebepartikel enthält,
- wenn die Versiegelung aufgebrochen ist,
- wenn Sie wissen oder vermuten, dass das Arzneimittel versehentlich eingefroren wurde,
- wenn der Kühlschrank ausgefallen ist.

Die Fertigspritzen sind applikationsfertig (siehe Abschnitt 4.2). Die Fertigspritze sollte nicht geschüttelt werden. Die Spritzen sind mit Graduierungsringen versehen, so dass, falls erforderlich, die Abmessung von Teilmengen möglich ist. Jeder Graduierungsring entspricht einem Volumen von 0,1 ml. Das Produkt ist nur zur einmaligen Verwendung bestimmt. Nur eine einzige Dosis Epoetin alfa HEXAL aus der Spritze entnehmen und nicht benötigte Lösung vor der Injektion verwerfen.

Verwendung der Fertigspritze mit Nadelschutzsystem

Das Nadelschutzsystem bedeckt die Nadel nach der Injektion, um Nadelstichverletzungen vorzubeugen. Die normale Bedienung der Spritze wird hierdurch nicht beeinträchtigt. Den Kolben langsam und gleichmäßig herabdrücken, bis die gesamte Dosis appliziert worden ist und der Kolben nicht weiter herabgedrückt werden kann. Spritze mit weiterhin gedrücktem Kolben herausziehen. Das Nadelschutzsystem bedeckt die Nadel, wenn der Kolben losgelassen wird.

Verwendung der Fertigspritze ohne Nadelschutzsystem

Die Dosis gemäß dem Standardverfahren verabreichen.
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung

Hexal AG
Industriestraße 25
D-83607 Holzkirchen
Deutschland

8. Zulassungsnummer

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

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

1. Oktober 2009 / 18. Juni 2012

10. Stand der Information

März 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.