Retacrit®1 000 I.E./0,3 ml; 2 000 I.E./0,6 ml; 3 000 I.E./0,9 ml;
4 000 I.E./0,4 ml; 5 000 I.E./0,5 ml; 6 000 I.E./0,6 ml;
8 000 I.E./0,8 ml; 10 000 I.E./1 ml; 20 000 I.E./0,5 ml;
30 000 I.E./0,75 ml; 40 000 I.E./1 ml Injektionslösung in Fertigspritze

Fachinformation

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Retacrit® 1 000 I.E./0,3 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze
Retacrit® 2 000 I.E./0,6 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze
Retacrit® 3 000 I.E./0,9 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze
Retacrit® 4 000 I.E./0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze
Retacrit® 5 000 I.E./0,5 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze
Retacrit® 6 000 I.E./0,6 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze
Retacrit® 8 000 I.E./0,8 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze
Retacrit® 10 000 I.E./1 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze
Retacrit® 20 000 I.E./0,5 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze
Retacrit® 30 000 I.E./0,75 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze
Retacrit® 40 000 I.E./1 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Retacrit 1 000 I.E./0,3 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze
1 Fertigspritze mit 0,3 ml Injektionslösung enthält 1 000 Internationale Einheiten (I.E.) Epoetin zeta* (rekombinantes humanes Erythropoetin). Die Lösung enthält 3 333 I.E. Epoetin zeta pro ml.

Retacrit 2 000 I.E./0,6 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze
1 Fertigspritze mit 0,6 ml Injektionslösung enthält 2 000 Internationale Einheiten (I.E.) Epoetin zeta* (rekombinantes humanes Erythropoetin). Die Lösung enthält 3 333 I.E. Epoetin zeta pro ml.

Retacrit 3 000 I.E./0,9 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze
1 Fertigspritze mit 0,9 ml Injektionslösung enthält 3 000 Internationale Einheiten (I.E.) Epoetin zeta* (rekombinantes humanes Erythropoetin). Die Lösung enthält 3 333 I.E. Epoetin zeta pro ml.

Retacrit 4 000 I.E./0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze
1 Fertigspritze mit 0,4 ml Injektionslösung enthält 4 000 Internationale Einheiten (I.E.) Epoetin zeta* (rekombinantes humanes Erythropoetin). Die Lösung enthält 10 000 I.E. Epoetin zeta pro ml.

Retacrit 5 000 I.E./0,5 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze
1 Fertigspritze mit 0,5 ml Injektionslösung enthält 5 000 Internationale Einheiten (I.E.) Epoetin zeta* (rekombinantes humanes Erythropoetin). Die Lösung enthält 10 000 I.E. Epoetin zeta pro ml.

Retacrit 6 000 I.E./0,6 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze
1 Fertigspritze mit 0,6 ml Injektionslösung enthält 6 000 Internationale Einheiten (I.E.) Epoetin zeta* (rekombinantes humanes Erythropoetin). Die Lösung enthält 10 000 I.E. Epoetin zeta pro ml.

Retacrit 8 000 I.E./0,8 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze
1 Fertigspritze mit 0,8 ml Injektionslösung enthält 8 000 Internationale Einheiten (I.E.) Epoetin zeta* (rekombinantes humanes Erythropoetin). Die Lösung enthält 10 000 I.E. Epoetin zeta pro ml.

Retacrit 10 000 I.E./1 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze
1 Fertigspritze mit 1,0 ml Injektionslösung enthält 10 000 Internationale Einheiten (I.E.) Epoetin zeta* (rekombinantes humanes Erythropoetin). Die Lösung enthält 10 000 I.E. Epoetin zeta pro ml.

Retacrit 20 000 I.E./0,5 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze
1 Fertigspritze mit 0,5 ml Injektionslösung enthält 20 000 Internationale Einheiten (I.E.) Epoetin zeta* (rekombinantes humanes Erythropoetin). Die Lösung enthält 40 000 I.E. Epoetin zeta pro ml.

Retacrit 30 000 I.E./0,75 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze
1 Fertigspritze mit 0,75 ml Injektionslösung enthält 30 000 Internationale Einheiten (I.E.) Epoetin zeta* (rekombinantes humanes Erythropoetin). Die Lösung enthält 40 000 I.E. Epoetin zeta pro ml.

Retacrit 40 000 I.E./1 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze
1 Fertigspritze mit 1,0 ml Injektionslösung enthält 40 000 Internationale Einheiten (I.E.) Epoetin zeta* (rekombinantes humanes Erythropoetin). Die Lösung enthält 40 000 I.E. Epoetin zeta pro ml.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung
Retacrit enthält 0,5 mg/ml Phenylalanin.

Retacrit enthält 0,1 mg/ml Polysorbat 20 (E 432).

*Hergestellt durch rekombinante DNA-Technologie in einer Ovarialzelllinie des chinesischen Hamsters (CHO).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Retacrit 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).

Retacrit wird angewendet 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.

Retacrit wird angewendet zur Steigerung der autologen Blutgewinnung bei Erwachsenen im Rahmen eines Eigenblut-Spendeprogramms. Die Behandlung sollte nur bei Patienten mit mittelschwerer Anämie (Hämoglobinspiegel 10 - 13 g/dl [6,2 - 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 Blut bei Männern).

Retacrit wird angewendet 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 - 13 g/dl oder 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.

Retacrit wird angewendet zur Behandlung der symptomatischen Anämie (Hämoglobinspiegel ≤ 10 g/dl) bei Erwachsenen mit primären Niedrigrisiko Myelodysplastischen Syndromen (MDS) (niedrig oder intermediär-1) und niedrigen Erythropoetin-Serumspiegeln (< 200 mU/ml).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Einleitung der Behandlung mit Retacrit muss unter der Aufsicht von Ärzten erfolgen, die Erfahrung mit der Behandlung von Patienten mit den oben aufgeführten 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 zeta sowie vor einer geplanten Dosiserhöhung abgeklärt und behandelt werden. Um ein optimales Ansprechen auf Epoetin zeta 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 und die Folgeerscheinungen der Anämie können abhängig von Alter, Geschlecht und Komorbiditäten variieren; eine ärztliche Bewertung des klinischen Krankheitsverlaufs 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). Retacrit 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 4 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 des Hämoglobinkonzentrationsbereiches 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 Retacrit 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 Retacrit mit einer Dosis von 25 % unter der vorherigen wieder aufzunehmen.

Die Patienten sollen engmaschig überwacht werden, um sicherzustellen, dass die niedrigste zugelassene wirksame Dosis von Retacrit, die eine adäquate Kontrolle der Anämie und der damit verbundenen Symptome ermöglicht, angewandt wird, dies unter Aufrechterhaltung einer Hämoglobinkonzentration unter oder bis zu 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Vorsicht ist geboten, wenn die Dosis der Erythropoese stimulierenden Wirkstoffe (ESA) bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz gesteigert wird. Bei Patienten mit einem schlechten Ansprechen des Hämoglobinwertes auf ESAs sollten alternative Gründe für das schlechte Ansprechen bedacht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Die Behandlung mit Retacrit erfolgt in zwei Phasen – der Korrektur- und der Erhaltungsphase:

Erwachsene Hämodialysepatienten

Bei Hämodialysepatienten sollte, falls ein intravenöser Zugang leicht verfügbar ist, die Anwendung vorzugsweise intravenös erfolgen.

Korrekturphase

Die Anfangsdosis beträgt dreimal wöchentlich 50 I.E. pro kg Körpergewicht (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 geeignete 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 bzw. > 5 mmol/l).

Noch nicht dialysepflichtige Erwachsene mit Niereninsuffizienz

In den Fällen, in denen ein intravenöser Zugang nicht leicht verfügbar ist, kann Retacrit subkutan angewendet 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 Retacrit dreimal pro Woche und im Fall einer subkutanen Anwendung auch einmal wöchentlich oder einmal alle 2 Wochen angewendet werden.

Es sollte eine geeignete 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

In den Fällen, in denen ein intravenöser Zugang nicht leicht verfügbar ist, kann Retacrit subkutan angewendet 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 gleichgroße Injektionen.

Es sollte eine geeignete 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 chemotherapiebedingter Anämie

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

Retacrit sollte Patienten mit Anämie (z. B. Hämoglobinkonzentration ≤ 10 g/dl [6,2 mmol/l]) gegeben werden.

Die Anfangsdosis beträgt 150 I.E./kg KG subkutan dreimal pro Woche.

Alternativ kann Retacrit einmal wöchentlich subkutan mit einer initialen Dosierung von 450 I.E./kg KG gegeben werden.

Es sollte eine geeignete 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 einem Patienten gelegentlich individuelle Hämoglobinkonzentrationen ober- und unterhalb des gewünschten Hämoglobinkonzentrationsbereiches beobachtet werden. Dieser Variabilität in der Hämoglobinkonzentration soll durch Dosisanpassung unter Berücksichtigung des gewünschten 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 Hämoglobinkonzentration 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.

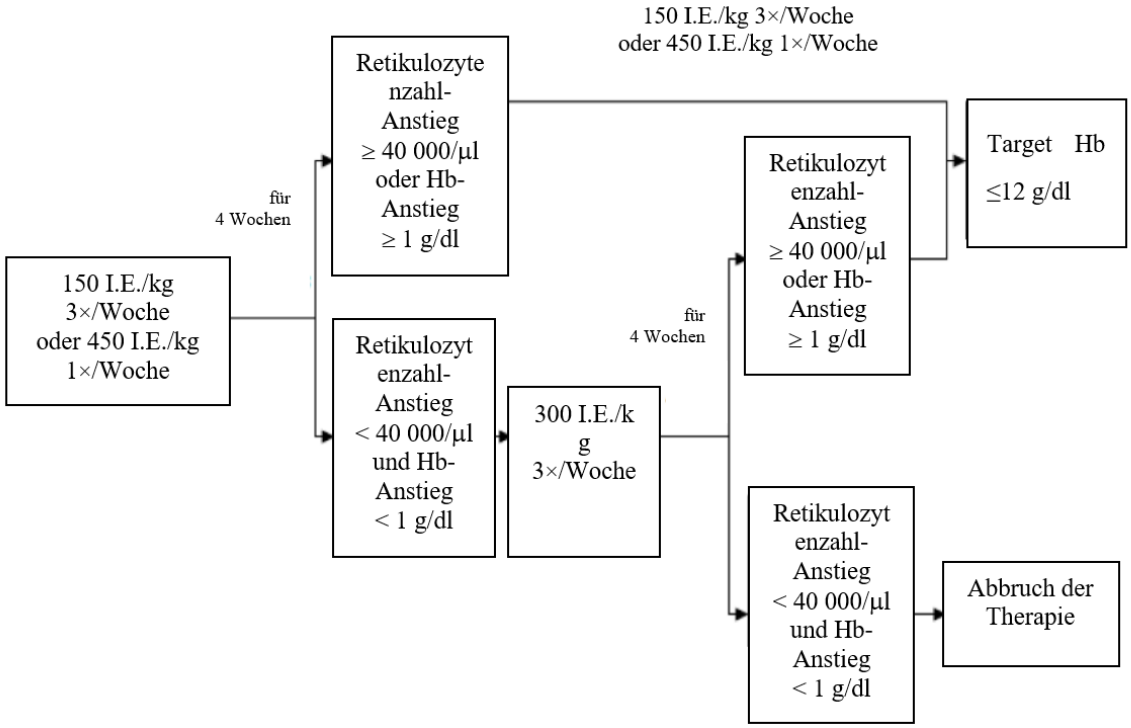
Dosisanpassung zur Erhaltung einer Hämoglobinkonzentration zwischen 10 g/dl und 12 g/dl (6,2 bis 7,5 mmol/l)

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 Retacrit-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 Retacrit in einer gegenüber der vorangehenden Dosierung um 25 % reduzierten Dosis wieder aufgenommen.

Retacrit®1 000 I.E./0,3 ml; 2 000 I.E./0,6 ml; 3 000 I.E./0,9 ml;
4 000 I.E./0,4 ml; 5 000 I.E./0,5 ml; 6 000 I.E./0,6 ml;
8 000 I.E./0,8 ml; 10 000 I.E./1 ml; 20 000 I.E./0,5 ml;
30 000 I.E./0,75 ml; 40 000 I.E./1 ml Injektionslösung in Fertigspritze

Die empfohlene Dosierung wird in folgendem Diagramm beschrieben*:



*1 g/dl = 0,62 mmol/l; 12 g/dl = 7,5 mmol/l

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 Anämie und der damit verbundenen Symptome sicherstellt.

Nach Beendigung der Chemotherapie sollte die Behandlung mit Retacrit einen Monat lang fortgesetzt werden.

Behandlung erwachsenener Patienten, die an einem autologen Blutspendeprogramm teilnehmen

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

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

Die empfohlene Dosierung beträgt 600 I.E./kg KG Retacrit, die einmal wöchentlich über 3 Wochen (Tag -21, -14 und -7) vor dem operativen Eingriff und am Tag des Eingriffs subkutan gegeben werden.

Falls medizinisch indiziert, kann die präoperative Zeit auf weniger als 3 Wochen verkürzt werden. Hierbei sollte Retacrit in einer Dosierung von 300 I.E./kg Körpergewicht jeweils täglich an 10 aufeinander folgenden Tagen vor dem Eingriff, am Tag der Operation sowie 4 Tage unmittelbar danach subkutan gegeben werden.

Wenn der Hämoglobinspiegel präoperativ einen Wert von ≥ 15 g/dl (9,38 mmol/l) erreicht, sollte die Gabe von Retacrit beendet und keine weitere Dosis mehr gegeben werden.

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

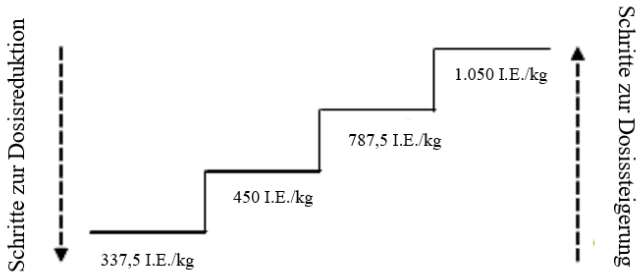
Retacrit sollte Patienten mit symptomatischer Anämie (d. h. Hämoglobinkonzentration ≤ 10 g/dl [6,2 mmol/l]) gegeben werden.

Die empfohlene Anfangsdosis von Retacrit beträgt 450 IE/kg KG Retacrit (maximale Gesamtdosis 40 000 I.E.), die einmal wöchentlich mit einem Abstand von mindestens 5 Tagen zwischen den Dosen subkutan gegeben werden.

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

Dosisunterbrechung und Dosisreduktion
Die Gabe von Epoetin zeta 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 mit der gleichen Dosis oder um einen Dosisschritt darunter liegenden Dosis je nach ärztlicher Beurteilung 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 und Folgeerscheinungen der Anämie 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 dialysepflichtigen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

Die Symptome und die Folgeerscheinungen der Anämie 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). Retacrit 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 4 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 Retacrit, die eine ausreichende Kontrolle der Anämie und der damit verbundenen Symptome ermöglicht, angewandt wird.

Die Behandlung mit Retacrit erfolgt in zwei Phasen – der Korrektur- und der Erhaltungsphase.

Bei Kindern und Jugendlichen unter Hämodialyse, bei denen ein intravenöser Zugang leicht verfügbar ist, sollte die Anwendung vorzugsweise intravenös erfolgen.

Korrekturphase

Die Anfangsdosis beträgt dreimal wöchentlich intravenös 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 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 geeignete 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. Die folgenden Erhaltungsdosen wurden in klinischen Studien nach 6-monatiger Behandlung beobachtet.

	Dosis (I.E./kg KG, dreimal wöchentlich)	
Gewicht (kg)	Mittelwert	Übliche Erhaltungsdosis
<10	100	75-150
10-30	75	60-150
>30	33	30-100

Kinder und Jugendliche mit anfänglich sehr niedrigem Hämoglobin-Wert (< 6,8 g/dl oder < 4,25 mmol/l) benötigen möglicherweise höhere Erhaltungsdosen als Patienten mit initial höherem Hämoglobin-Wert (> 6,8 g/dl oder > 4,25 mmol/l).

Anämie bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz vor Initiierung einer Dialyse oder unter Peritonealdialyse

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Retacrit bei anämischen Patienten mit chronischer

Niereninsuffizienz vor Initiierung einer Dialyse oder unter Peritonealdialyse ist nicht erwiesen. Die derzeit verfügbaren Daten für die subkutane Anwendung von Epoetin alfa in dieser Population sind in Abschnitt 5.1 beschrieben, jedoch kann keine Empfehlung zur Dosierung gegeben werden.

Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit chemotherapieinduzierter Anämie

Sicherheit und Wirksamkeit von Epoetin alfa bei Kindern und Jugendlichen, die eine Chemotherapie erhalten, ist nicht erwiesen (siehe Abschnitt 5.1).

Behandlung von kinderchirurgischen Patienten, die an einem autologen Blutspendeprogramm teilnehmen

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

Behandlung von Kindern und Jugendlichen, bei denen ein großer elektiver orthopädischer Eingriff vorgesehen ist

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

Art der Anwendung

Vorsichtsmaßnahmen vor der Handhabung bzw. vor der Anwendung des Arzneimittels.

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

Behandlung der symptomatischen Anämie bei Erwachsenen mit chronischer Niereninsuffizienz
Bei Patienten, bei denen ein intravenöser Zugang routinemäßig verfügbar ist (Hämodialysepatienten), sollte die Anwendung von Retacrit vorzugsweise intravenös erfolgen.
Steht ein intravenöser Zugang nicht unmittelbar zur Verfügung (noch nicht dialysepflichtige Patienten sowie Peritonealdialyse-Patienten), kann Retacrit als subkutane Injektion angewendet werden.

Behandlung von erwachsenen Patienten mit chemotherapieinduzierter Anämie

Retacrit sollte als subkutane Injektion gegeben werden.

Behandlung erwachsener Patienten, die an einem autologen Blutspendeprogramm teilnehmen

Retacrit sollte intravenös gegeben werden.

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

Retacrit sollte als subkutane Injektion gegeben werden.

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

Retacrit sollte als subkutane Injektion gegeben werden.

Behandlung der symptomatischen Anämie bei pädiatrischen Patienten mit chronischer

Niereninsuffizienz unter Hämodialysebehandlung

Bei pädiatrischen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, bei denen ein intravenöser Zugang routinemäßig verfügbar ist (Hämodialysepatienten), sollte die Anwendung von Retacrit vorzugsweise intravenös erfolgen.

Intravenöse Gabe

Über mindestens 1 bis 5 Minuten in Abhängigkeit von der Gesamtdosis geben. Bei Hämodialysepatienten kann die Injektion während der Dialyse als Bolusinjektion über einen venösen Port in der Dialyselinie 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 Abschnitt Dosierung, ***Erwachsene Hämodialysepatienten***).

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

Retacrit darf nicht als eine intravenöse Infusion oder zusammen mit anderen Arzneimittellösungen gegeben werden (Weitere Informationen finden Sie in 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 Retacrit sicher und effektiv selbst subkutan anwenden kann, sollte eine Einweisung über die richtige Dosierung und Anwendung stattfinden.

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

Eine Anleitung „Wie Sie Retacrit selbst injizieren können.“ finden Sie 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-Aplasie*, PRCA) erkranken, dürfen kein Retacrit oder ein anderes Erythropoetin erhalten (siehe Abschnitt 4.4).

Unkontrollierte Hypertonie.

Alle Gegenanzeigen, die bei einem autologen Blutspendeprogramm beachtet werden müssen, sind bei einer supplementierenden Behandlung mit Retacrit 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 Retacrit bei folgenden Vor-, Begleit- oder Grunderkrankungen kontraindiziert: schwere Koronar-, periphere Gefäß-, Karotid- oder Hirngefäßkrankheit, einschließlich Patienten mit kürzlichem Myokardinfarkt oder zerebrovaskulärem Ereignis.

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, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Allgemein

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

Hypertensive Krisen mit Enzephalopathie und Krampfanfällen, die unverzüglicher ärztlicher Hilfe und einer intensivmedizinischen Betreuung bedurften, traten unter der Behandlung mit Epoetin zeta 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 zeta 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 zeta ist bei Patienten mit chronischer Leberinsuffizienz mit Vorsicht anzuwenden. Die Sicherheit von Epoetin zeta 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 zeta 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 zeta 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, Aluminiumintoxikationen, Infektionen oder Entzündungen, Blutverlust, Hämolyse oder Knochenmarksfibrose jeglicher Genese) müssen vor Beginn einer Behandlung mit Epoetin zeta 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 eine optimales Ansprechen auf Epoetin zeta zu gewährleisten, müssen ausreichend Eisenreserven sichergestellt werden und falls notwendig, eine Eisensubstitution erfolgen (siehe Abschnitt 4.2). Für die Auswahl der besten Behandlungsoption entsprechend den Bedürfnissen des Patienten sollten die aktuellen Behandlungsrichtlinien zur Eisensupplementierung in Kombination mit den genehmigten und in der Fachinformation dargestellten Angaben zur Dosierungsanweisung des Eisenmedikaments befolgt werden:

- Für Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, deren Serumferritinwerte unter 100 ng/ml liegen, wird eine orale Eisensubstitution empfohlen .

- Für Tumorpatienten wird eine orale Eisen-II-Substitution empfohlen, wenn die Transferrinsättigung unter 20 % liegt.

- Für Patienten in einem autologen Blutspendeprogramm sollte mit der oralen Eisen-II-Substitution bereits einige Wochen vor der Eigenblutspende begonnen werden, um vor der Einleitung der Behandlung mit Epoetin zeta 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 zeta eine orale Eisen-II-Substitution erhalten. Wenn möglich, sollte mit der Eisensubstitution bereits vor Einleitung der Behandlung mit Epoetin zeta begonnen werden, um adäquate Eisenreserven zu gewährleisten.

Sehr selten wurde die Entwicklung oder Exazerbation einer Porphyrie bei mit Epoetin zeta behandelten Patienten beobachtet. Epoetin zeta sollte 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 Retacrit unverzüglich beendet und eine alternative Behandlung in Betracht gezogen werden.

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

Patienten sollen nur unter geeigneter Überwachung von einer ESA auf ein anderes umgestellt werden.

Erythroblastopenie (PRCA)

Über das Auftreten einer antikörpervermittelten Erythroblastopenie (PRCA) wurde nach monate- bis jahrelanger Behandlung mit Epoetin berichtet. Ebenfalls traten Fälle bei Patienten mit Hepatitis C auf, die mit Interferon und Ribavirin behandelt wurden, während ESAs begleitend eingesetzt wurden. Epoetin zeta 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 pro Monat) mit erhöhtem Bedarf an Transfusionen, sollte 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, sollte die Behandlung mit Epoetin zeta 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 zeta 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 angewendet wurden, um eine Hämoglobinkonzentration von mehr als 12 g/dl (7,5 mmol/l) zu erreichen.

Kontrollierte klinische Studien haben keinen signifikanten Nutzen gezeigt, der der Anwendung von Epoetinen zuzuschreiben ist, wenn die Hämoglobinkonzentration über den Wert erhöht ist, der für die Kontrolle der Anämie symptomatisch und zur Vermeidung von Bluttransfusionen notwendig ist.

Vorsicht ist geboten, wenn die Retacrit-Dosis bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz gesteigert wird, da hohe kumulierte Epoetin-Dosen mit einem gesteigerten Mortalitätsrisiko, schwerwiegenden kardiovaskulären und zerebrovaskulären Ereignissen assoziiert sein können. Bei

Patienten, die ein schlechtes Ansprechen des Hämoglobinwertes auf Epoetin zeigen, sollten alternative Gründe für das schlechte Anprechen bedacht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, denen Epoetin zeta subkutan gegeben wird, sollten regelmäßig Kontrollen hinsichtlich eines Wirkverlustes, definiert als ein Nicht- oder vermindertes Ansprechen auf eine Behandlung mit Epoetin zeta bei Patienten, die zuvor auf eine solche Therapie angesprochen haben, durchgeführt werden. Dies zeigt sich durch eine anhaltende Verminderung der Hämoglobinwerte trotz Steigerung der Epoetin-zeta-Dosis (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Anwendung von Epoetin zeta 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-zeta-Dosis erforderlich werden kann. Die Hämoglobinwerte sind regelmäßig zu kontrollieren.

Shuntthrombosen 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 die Gabe 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-zeta-Therapie bis zur Normalisierung der Kaliumwerte zu unterbrechen.

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

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

<u>Behandlung von Patienten mit chemotherapieinduzierter Anämie</u>

Bei Tumorpatienten, die mit Epoetin zeta 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. Erythropoetinrezeptoren können auf der Oberfläche verschiedener Tumorzellen exprimiert werden. Wie bei allen Wachstumsfaktoren gibt es Bedenken, dass Epoetine das Wachstum von Tumoren anregen könnten.

Eine Bedeutung von ESAs bei der Tumorprogression oder bei einer verkürzten progressionsfreien Überlebenszeit kann nicht ausgeschlossen werden. In kontrollierten klinischen Studien war die Anwendung von Epoetin zeta und anderen ESAs mit einer verkürzten Zeit bis zur Tumorprogression oder mit einer verkürzten Gesamtüberlebenszeit verbunden:

- eine verkürzte Zeit bis zur Tumorprogression bei Patienten mit fortgeschrittenen Kopf-Halstumoren, 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 einer Primär-Analyse wurde in der Epoetin-zeta plus SOC (*standard of care*)-Gruppe eine 9 %ige Erhöhung des Risikos für PD (*documented progressive disease*) oder Tod beobachtet und ein um 15 % erhöhtes Risiko, welches bei Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs, die eine Chemotherapie erhielten und bei denen eine Hämoglobinkonzentration zwischen 10 g/dl und 12 g/dl (6,2 bis 7,5 mmol/l) angestrebt wurde, statistisch nicht ausgeschlossen werden kann.

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 zeta eine 2- bis 3-wöchige Verzögerung zwischen ESA-Gabe und der Erythropoetin-Antwort berücksichtigt werden.

<u>Patienten, die präoperativ an einem autologen Blutspendeprogramm teilnehmen</u>

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

<u>Patienten, bei denen ein großer, elektiver orthopädischer Eingriff vorgesehen ist</u>

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 zugrunde liegenden kardiovaskulären Erkrankung. Daher sollte insbesondere bei diesen Patienten eine angemessene Thromboseprophylaxe erfolgen. Zusätzlich sollten spezielle Vorsichtsmaßnahmen bei Patienten mit Disposition für tiefe Venenthrombosen ergriffen werden. Des Weiteren kann bei Patienten mit einem Ausgangshämoglobinwert von > 13 g/dl (> 8,1 mmol/l) nicht ausgeschlossen werden, dass eine Epoetin zeta-Behandlung mit einem erhöhten Risiko postoperativer Thrombose-/Gefäßereignissen einhergeht, Epoetin zeta sollte daher nicht bei Patienten mit einem Ausgangshämoglobinwert von > 13 g/dl (> 8,1 mmol/l) eingesetzt werden.

<u>Sonstige Bestandteile</u>

Dieses Arzneimittel enthält Phenylalanin und kann schädlich sein für Patienten mit Phenylketonurie.

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

Polysorbat 20
Dieses Arzneimittel enthält bis zu 0,1 mg Polysorbat 20 (E432) pro Fertigspritze, entsprechend einer Konzentration von 0,1 mg/ml (siehe Abschnitt 2). Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es gibt keine Hinweise, dass die Behandlung mit Epoetin zeta Einfluss auf die Verstoffwechselung anderer Arzneimittel hat.

Arzneimittel mit Erythropoese-hemmender Wirkung können das Ansprechen auf Epoetin zeta vermindern.

Da Ciclosporin an Erythrozyten gebunden wird, besteht potenziell die Möglichkeit einer Wechselwirkung. Wird Epoetin zeta 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 zeta und G-CSF oder GM-CSF bezüglich hämatologischer Differenzierung oder Proliferation.

Bei erwachsenen Frauen mit metastasiertem Brustkrebs hatte die gleichzeitige subkutane Gabe 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

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

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob exogenes Epoetin zeta in die Muttermilch ausgeschieden wird. Epoetin zeta sollte mit Vorsicht bei stillenden Frauen angewendet werden. Eine Entscheidung, ob das Stillen fortgeführt/ unterbrochen oder die Therapie mit Retacrit fortgeführt/ unterbrochen werden sollte, sollte unter Berücksichtigung des Nutzens des Stillens für das Kind und des Nutzens der Epoetin zeta Therapie für die Frau getroffen werden.

Die Anwendung von Epoetin zeta wird bei stillenden Frauen, die an einem autologen Blutspendeprogramm teilnehmen, nicht empfohlen.

Fertilität

Zu potentiellen Auswirkungen von Epoetin zeta 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.

Retacrit 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, insbesondere 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 Nasopharyngitits.

Bei mit ESAs behandelten Patienten wurde eine erhöhte Inzidenz thrombovaskulärer Ereignisse (TVEs) beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Von insgesamt 3 417 Probanden in 25 randomisierten, placebo- oder Standardtherapie-kontrollierten Doppelblindstudien wurden 2 094 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, 213 behandelte Patienten aus 1 Studie im perioperativen Setting sowie 102 behandelte Patienten in 2 Studien zu MDS. 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).

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 Unterhautgewebes	Ausschlag	Häufig
	Urtikaria[3]	Gelegentlich
	Angioneurotisches Ödem[3]	Nicht bekannt
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	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 von ausgewählten Nebenwirkungen

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

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 unverzüglicher ärztlicher Hilfe und einer intensivmedizinischen Betreuung bedurften, traten unter der Behandlung mit Epoetin zeta 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 eine Antikörper-vermittelte Erythroblastopenie beobachtet (siehe Abschnitt 4.4). Es sind mehr Fälle durch subkutane (s.c.) im Vergleich zur intravenösen (i.v.) Anwendung berichtet worden.

Behandlung erwachsener Patienten mit Niedrigrisiko-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 erhebliche Risikofaktoren (Vorhofflimmern, Herzinsuffizienz und Thrombophlebitis) auf.

Kinder und Jugendliche mit chronischer Niereninsuffizienz unter 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 zugrundeliegenden 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 aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Deutschland
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: http://www.bfarm.de

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

4.9 Überdosierung

Die therapeutische Breite von Erythropoetin ist sehr groß. Überdosierung von Erythropoetin kann zu

Wirkungen führen, die die pharmakologischen Effekte des Hormons noch weiter verstärken können. Bei exzessiv hohen Hämoglobinkonzentrationen kann eine Phlebotomie durchgeführt werden. Zusätzliche supportive Maßnahmen sollten nach Bedarf durchgeführt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Antianämika, Erythropoetin ATC-Code: B03XA01

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

Wirkmechanismus

Erythropoetin (EPO) ist ein Glycoprotein-Hormon, 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 zeta), 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. Erythropoetin-Rezeptoren 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

Gabe alle zwei Wochen, auch wenn bei wöchentlicher und zweiwöchentlicher Gabe 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 elektivem Eingriff, bei denen eine bedarfsgerechte Eigenblutspende nicht zu erwarten war. Die stärksten Effekte wurden bei Patienten mit niedrigem Hämoglobinwert (≤ 13 g/dl; 8,1 mmol/l) 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 (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 2 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 2-wöchentlicher Gabe und 3,3 % in den Gruppen mit 4-wöchentlicher Gabe).

In einer randomisierten prospektiven Studie (CHOIR) 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).

Gepoolte post-hoc Analysen klinischer Studien mit ESAs sind bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (dialysepflichtige, nicht-dialysepflichtige, diabetische und nicht-diabetische Patienten) durchgeführt worden. Eine Tendenz zu erhöhtem Risiko beurteilt für Mortalität aller Ursachen, kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Ereignisse, die mit höheren kumulierten ESA-Dosen

assoziiert sind, wurde unabhängig vom Diabetes- oder Dialysestatus 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. Platin-haltiger und nicht-Platin-haltiger 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, placebo-kontrollierten 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 (beispielsweise 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, placebo-kontrollierte 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. 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 placebo-kontrollierten 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-, Chemoradio- oder keine Therapie) durchgeführt, die an 53 kontrollierten klinischen Studien mit

verschiedenen Epoetinen teilnahmen. Die Meta-Analyse 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 Meta-Analyse zeigte ferner ein signifikant erhöhtes relatives Risiko für thromboembolische Ereignisse bei Krebspatienten, die rekombinante humane Erythropoetine erhielten (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 um 15 % erhöhtes Risiko für eine Tumorprogression oder Tod durch Epoetin alfa plus SOC im Vergleich zu SOC alleine auszuschließen. Zum Zeitpunkt des klinischen Datenschnitts war das mediane progressionsfreie Überleben (PFS, *progression free survival*) je nach Beurteilung der Erkrankungsprogression durch den Prüfarzt 7,4 Monate in jedem Arm (HR 1,09; 95 % KI: 0,99; 1,20) und zeigte, dass das Studienziel nicht erreicht wurde. Im Epoetin alfa plus SOC-Arm erhielten signifikant weniger Patientinnen Erythrozyten-Transfusionen (5,8 % im Vergleich zu 11,4 %); allerdings hatten signifikant mehr Patientinnen im Epoetin alfa plus SOC-Arm thrombotische vaskuläre Ereignisse (2,8 % im Vergleich zu 1,4 %). Zum Zeitpunkt der finalen Analyse wurden 1.653 Todesfälle berichtet. 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 allein (HR 1,07; 95 % KI: 0,97; 1,18). Die mediane Zeit bis zur Progression (TTP, Time to progression) basierend auf der Beurteilung der Krankheitsprogression (PD, progressive disease) durch den Prüfarzt war 7,5 Monate in der Epoetin alfa plus SOC-Gruppe und 7,5 Monate in der SOC-Gruppe (HR 1,099; 95 % KI: 0,998; 1,210). Die mediane TTP basierend auf der Beurteilung der Krankheitsprogression (PD) durch den unabhängigen Prüfungsausschuss (IRC: Independent Review Committee) war 8,0 Monate in der Epoetin alfa plus SOC-Gruppe und 8,3 Monate in der SOC-Gruppe (HR 1,033; 95 % KI: 0,924; 1,156).

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 gegeben. 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 Parallelgruppen-Studie 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).

Behandlung erwachsener Patienten mit MDS mit niedrigem oder intermediärem Risiko 1

In einer randomisierten, Placebo-kontrollierten, multizentrischen Doppelblindstudie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Epoetin alfa bei erwachsenen anämischen Patienten mit Niedrigrisiko-MDS (niedrig oder intermediär-1) untersucht.

Die Patienten wurden nach ihrem Erythropoetin-Serum (sEPO)-Spiegel und nach ihrem bisherigen Transfusionsstatus zum Zeitpunkt der Voruntersuchung stratifiziert. Die wesentlichen Basismerkmale vor Therapiebeginn des < 200 mE/ml-Stratums werden in der folgenden Tabelle gezeigt.

Basismerkmale für Patienten mit sEPO < 200 mE/ml zum Zeitpunkt der Voruntersuchung		
	Randomisiert	
	Epoetin alfa	Placebo
Gesamt (N)[b]	85[a]	45
Screening sEPO < 200 mE/ml (N)	71	39
Hämoglobin (g/l)		
N	71	39
Mittelwert	92,1 (8,57)	92,1 (8,51)
Medianwert	94,0	96,0
Bereich	(71, 109)	(69, 105)
95 %-KI für den Mittelwert	(90,1, 94,1)	(89,3, 94,9)
Vorhergehende Transfusionen		
N	71	39
Ja	31 (43,7 %)	17 (43,6 %)
≤ 2 Einheiten EK	16 (51,6 %)	9 (52,9 %)
> 2 und ≤ 4 Einheiten EK	14 (45,2 %)	8 (47,1 %)
> 4 Einheiten EK	1 (3,2 %)	0
Nein	40 (56,3 %)	22 (56,4 %)

[a] Für einen Teilnehmer lagen keine sEPO-Daten vor.
[b] Im ≥ 200 mE/ml-Stratum waren 13 Patienten in der Epoetin alfa-Gruppe und 6 Teilnehmer in der Placebo-Gruppe.

Das erythroide Ansprechen wurde gemäß den Kriterien der International Working Group (IWG) von 2006 definiert als entweder ein Anstieg der Hämoglobinkonzentration um ≥ 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 erythroides Ansprechen 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 Placebo-Gruppe ($p < 0,001$) gezeigt. Alle ansprechenden Patienten befanden sich im Stratum, das bei der Voruntersuchung einen sEPO-Spiegel < 200 mE/ml hatte. In dieser Gruppe zeigten 20 von 40 (50 %) der Patienten ohne vorherige Transfusion ein erythroides Ansprechen 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 mit einer Reduktion der transfundierten Erythrozyteneinheiten um mindestens 4 Einheiten alle 8 Wochen im Vergleich zu den 8 Wochen vor Therapiebeginn).

Die mediane Zeit vom Therapiebeginn bis zur ersten Transfusion war in der mit Epoetin alfa behandelten Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe statistisch signifikant länger (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 auf 51,8 % in den 8 Wochen vor Therapiebeginn auf 24,7 % zwischen Woche 16 und Woche 24, während in der Placebo-Gruppe in den gleichen Zeiträumen eine Zunahme der Transfusionsrate von 48,9 % auf 54,1 % beobachtet wurde.

Retacrit®1 000 I.E./0,3 ml; 2 000 I.E./0,6 ml; 3 000 I.E./0,9 ml;
4 000 I.E./0,4 ml; 5 000 I.E./0,5 ml; 6 000 I.E./0,6 ml;
8 000 I.E./0,8 ml; 10 000 I.E./1 ml; 20 000 I.E./0,5 ml;
30 000 I.E./0,75 ml; 40 000 I.E./1 ml Injektionslösung in Fertigspritze

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 Hämodialysebehandlung 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 gegeben; 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. 81 % der Patienten erreichten diesen Hämoglobinkonzentrationsbereich. 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.

Klinische Daten für die subkutane Anwendung bei Kindern sind begrenzt. In 5 kleinen, offenen, unkontrollierten Studien (die Anzahl der Patienten variierte zwischen 9 - 22, insgesamt n = 72) wurde Epoetin alfa Kindern mit einer Startdosis von 100 I.E./kg KG/Woche bis 150 I.E./kg KG/Woche subkutan gegeben, mit der Möglichkeit diese auf bis zu 300 I.E./kg KG/Woche zu steigern. In diesen Studien waren die meisten Prädialysepatienten (n = 44), 27 Patienten unter Peritonealdialyse und 2 Patienten unter Hämodialyse in einem Alter zwischen 4 Monaten und 17 Jahren. Insgesamt zeigten diese Studien methodologische Einschränkungen, aber die Behandlung war mit einer positiven Entwicklung zu höheren Hämoglobinwerten assoziiert. Unerwartete Nebenwirkungen wurden nicht berichtet (siehe Abschnitt 4.2).

Chemotherapieinduzierte Anämie

Epoetin alfa 600 I.E./kg KG (einmal wöchentlich intravenös oder subkutan angewendet) wurde in einer randomisierten, doppel-blinden, placebo-kontrollierten, 16-wöchigen Studie und in einer randomisierten, kontrollierten, offenen, 20-wöchigen Studie mit anämischen pädiatrischen Patienten untersucht, die eine myelosuppressive Chemotherapie für die Behandlung verschiedener nicht-myeloischer maligner Erkrankungen im Kindesalter 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 von den Eltern berichteten Pädiatrischen *Quality of Life Inventory*- oder *Cancer Module-Scores* verglichen mit Placebo (primärer Wirksamkeitsendpunkt). Auch gab es zwischen der Epoetin alfa Gruppe und Placebo keine statistischen Unterschiede im Verhältnis der Patienten, die Erythrozyten-Transfusionen benötigten.

In der 20-wöchigen Studie (n = 225) wurde kein signifikanter Unterschied des primären Wirksamkeitsendpunktes beobachtet, d. h. im Verhältnis der Patienten, die eine Erythrozyten-Transfusion nach Tag 28 benötigten (62 % der mit Epoetin alfa behandelten Patienten versus 69 % der Patienten mit Standardtherapie).

Retacrit®1 000 I.E./0,3 ml; 2 000 I.E./0,6 ml; 3 000 I.E./0,9 ml;
4 000 I.E./0,4 ml; 5 000 I.E./0,5 ml; 6 000 I.E./0,6 ml;
8 000 I.E./0,8 ml; 10 000 I.E./1 ml; 20 000 I.E./0,5 ml;
30 000 I.E./0,75 ml; 40 000 I.E./1 ml Injektionslösung in Fertigspritze

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

12 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 Anwendung 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 Anwendung bei gesunden Probanden etwa 4 Stunden. Die Halbwertszeit bei subkutaner Anwendung wird bei gesunden Probanden auf ca. 24 Stunden geschätzt.

Die mittlere 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 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 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 Anwendung von dreimal wöchentlich 150 und 300 I.E./kg KG ein dosisabhängiger Anstieg der Epoetin-alfa-Serumkonzentration beobachtet. Die subkutane Anwendung von Epoetin-alfa-Einzeldosen zwischen 300 und 2 400 I.E./kg KG ergab eine lineare Beziehung zwischen der angewendeten 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 angewendeten Dosis und der mittleren C_{max} sowie der mittleren AUC beobachtet.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Epoetin alfa zeigt, unabhängig von der Art der Anwendung, 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.

Pharmakokinetische Daten in Neugeborenen sind begrenzt.

Eine Studie mit 7 Frühgeborenen mit sehr geringem Geburtsgewicht und 10 gesunden Erwachsenen, denen Erythropoetin intravenös gegeben wurde, deutete darauf hin, dass das Verteilungsvolumen bei Frühgeborenen ungefähr 1,5- bis 2-fach höher als bei gesunden Erwachsenen und die Clearance bei Frühgeborenen ungefähr 3-fach höher als bei gesunden Erwachsenen war.

Niereninsuffizienz

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Toxizitätsstudien mit wiederholter Anwendung 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, Micronuclei bei Mäusen oder eine Genmutation am HGPRT-Locus.

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 führt Epoetin alfa unter etwa dem 20-fachen der für den Menschen empfohlenen wöchentlichen Dosis zu vermindertem fötalem Körpergewicht, verzögerter Ossifikation und erhöhter fötalen 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
Calciumchlorid-Dihydrat
Polysorbat 20 (E 432)
Glycin
Leucin
Isoleucin
Threonin
Glutaminsäure
Phenylalanin
Wasser für Injektionszwecke
Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)
Salzsäure (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

30 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C bis 8 °C). Dieser Temperaturbereich ist strikt einzuhalten, bis das Arzneimittel dem Patienten gegeben wird.

Im Rahmen der ambulanten Anwendung kann das Produkt aus dem Kühlschrank genommen und über einen Zeitraum von bis zu 3 Tagen bei Temperaturen nicht über 25 °C gelagert werden. Wird das Arzneimittel innerhalb dieses Zeitraumes nicht verwendet, ist es zu beseitigen.

Nicht schütteln oder einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

<u>Retacrit 1 000 I.E./0,3 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze</u>
Fertigspritze aus Glas Typ I, mit fest eingesetzter Injektionsnadel und PTFE-beschichtetem Kolbenstopfen mit oder ohne Nadelschutzsystem oder Nadelschutzfänger (Needle-Trap).
Jede Fertigspritze enthält 0,3 ml Injektionslösung.
Eine Packung enthält 1 oder 6 Fertigspritzen.

<u>Retacrit 2 000 I.E./0,6 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze</u>
Fertigspritze aus Glas Typ I, mit fest eingesetzter Injektionsnadel und PTFE-beschichtetem Kolbenstopfen mit oder ohne Nadelschutzsystem oder Nadelschutzfänger (Needle-Trap).

Retacrit®1 000 I.E./0,3 ml; 2 000 I.E./0,6 ml; 3 000 I.E./0,9 ml;
4 000 I.E./0,4 ml; 5 000 I.E./0,5 ml; 6 000 I.E./0,6 ml;
8 000 I.E./0,8 ml; 10 000 I.E./1 ml; 20 000 I.E./0,5 ml;
30 000 I.E./0,75 ml; 40 000 I.E./1 ml Injektionslösung in Fertigspritze

Jede Fertigspritze enthält 0,6 ml Injektionslösung.
Eine Packung enthält 1 oder 6 Fertigspritzen.

Retacrit 3 000 I.E./0,9 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze
Fertigspritze aus Glas Typ I, mit fest eingesetzter Injektionsnadel und PTFE-beschichtetem Kolbenstopfen mit oder ohne Nadelschutzsystem oder Nadelschutzfänger (Needle-Trap).
Jede Fertigspritze enthält 0,9 ml Injektionslösung.
Eine Packung enthält 1 oder 6 Fertigspritzen.

Retacrit 4 000 I.E./0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze
Fertigspritze aus Glas Typ I, mit fest eingesetzter Injektionsnadel und PTFE-beschichtetem Kolbenstopfen mit oder ohne Nadelschutzsystem oder Nadelschutzfänger (Needle-Trap).
Jede Fertigspritze enthält 0,4 ml Injektionslösung.
Eine Packung enthält 1 oder 6 Fertigspritzen.

Retacrit 5 000 I.E./0,5 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze
Fertigspritze aus Glas Typ I, mit fest eingesetzter Injektionsnadel und PTFE-beschichtetem Kolbenstopfen mit oder ohne Nadelschutzsystem oder Nadelschutzfänger (Needle-Trap).
Jede Fertigspritze enthält 0,5 ml Injektionslösung.
Eine Packung enthält 1 oder 6 Fertigspritzen.

Retacrit 6 000 I.E./0,6 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze
Fertigspritze aus Glas Typ I, mit fest eingesetzter Injektionsnadel und PTFE-beschichtetem Kolbenstopfen mit oder ohne Nadelschutzsystem oder Nadelschutzfänger (Needle-Trap).
Jede Fertigspritze enthält 0,6 ml Injektionslösung.
Eine Packung enthält 1 oder 6 Fertigspritzen.

Retacrit 8 000 I.E./0,8 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze
Fertigspritze aus Glas Typ I, mit fest eingesetzter Injektionsnadel und PTFE-beschichtetem Kolbenstopfen mit oder ohne Nadelschutzsystem oder Nadelschutzfänger (Needle-Trap).
Jede Fertigspritze enthält 0,8 ml Injektionslösung.
Eine Packung enthält 1 oder 6 Fertigspritzen.

Retacrit 10 000 I.E./1 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze
Fertigspritze aus Glas Typ I, mit fest eingesetzter Injektionsnadel und PTFE-beschichtetem Kolbenstopfen mit oder ohne Nadelschutzsystem oder Nadelschutzfänger (Needle-Trap).
Jede Fertigspritze enthält 1 ml Injektionslösung.
Eine Packung enthält 1 oder 6 Fertigspritzen.

Retacrit 20 000 I.E./0,5 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze
Fertigspritze aus Glas Typ I, mit fest eingesetzter Injektionsnadel und PTFE-beschichtetem Kolbenstopfen mit oder ohne Nadelschutzsystem oder Nadelschutzfänger (Needle-Trap).
Jede Fertigspritze enthält 0,5 ml Injektionslösung.
Eine Packung enthält 1, 4 oder 6 Fertigspritzen.
Bündelpackungen enthalten 6 (6 x 1 Packung) Fertigspritzen.

Retacrit 30 000 I.E./0,75 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze
Fertigspritze aus Glas Typ I, mit fest eingesetzter Injektionsnadel und PTFE-beschichtetem Kolbenstopfen mit oder ohne Nadelschutzsystem oder Nadelschutzfänger (Needle-Trap).
Jede Fertigspritze enthält 0,75 ml Injektionslösung.
Eine Packung enthält 1, 4 oder 6 Fertigspritzen.
Bündelpackungen enthalten 4 (4 x 1 Packung) Fertigspritzen.

Retacrit 40 000 I.E./1 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze
Fertigspritze aus Glas Typ I, mit fest eingesetzter Injektionsnadel und PTFE-beschichtetem Kolbenstopfen mit oder ohne Nadelschutzsystem oder Nadelschutzfänger (Needle-Trap).
Jede Fertigspritze enthält 1 ml Injektionslösung.
Eine Packung enthält 1, 4 oder 6 Fertigspritzen.
Bündelpackungen enthalten 4 (4 x 1 Packung) Fertigspritzen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Retacrit darf nicht verwendet und muss verworfen werden, wenn
- die Schutzfolie beschädigt ist
- die Flüssigkeit verfärbt ist oder Partikel darin zu erkennen sind
- Flüssigkeit aus der Fertigspritze ausgetreten oder in der versiegelten Blisterpackung Kondenswasserbildung zu sehen ist
- Sie wissen oder vermuten, dass die Lösung versehentlich eingefroren war, oder
- wenn der Kühlschrank ausgefallen ist.

Dieses Arzneimittel ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt. Entnehmen Sie aus jeder Spritze nur jeweils eine Dosis Retacrit.

Nicht schütteln.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgien

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Retacrit 1 000 IU/0,3 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze
EU/1/07/431/001 1 Fertigspritze
EU/1/07/431/002 6 Fertigspritzen
EU/1/07/431/026 1 Fertigspritze mit Nadelschutzsystem
EU/1/07/431/027 6 Fertigspritzen mit Nadelschutzsystem
EU/1/07/431/054 1 Fertigspritze mit Nadelschutzfänger (Needle-Trap)
EU/1/07/431/055 6 Fertigspritzen mit Nadelschutzfänger (Needle-Trap)

Retacrit 2 000 IU/0,6 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze
EU/1/07/431/003 1 Fertigspritze
EU/1/07/431/004 6 Fertigspritzen

EU/1/07/431/028 1 Fertigspritze mit Nadelschutzsystem
EU/1/07/431/029 6 Fertigspritzen mit Nadelschutzsystem
EU/1/07/431/056 1 Fertigspritze mit Nadelschutzfänger (Needle-Trap)
EU/1/07/431/057 6 Fertigspritzen mit Nadelschutzfänger (Needle-Trap)

Retacrit 3 000 IU/0,9 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze
EU/1/07/431/005 1 Fertigspritze
EU/1/07/431/006 6 Fertigspritzen
EU/1/07/431/030 1 Fertigspritze mit Nadelschutzsystem
EU/1/07/431/031 6 Fertigspritzen mit Nadelschutzsystem
EU/1/07/431/058 1 Fertigspritze mit Nadelschutzfänger (Needle-Trap)
EU/1/07/431/059 6 Fertigspritzen mit Nadelschutzfänger (Needle-Trap)

Retacrit 4 000 IU/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze
EU/1/07/431/007 1 Fertigspritze
EU/1/07/431/008 6 Fertigspritzen
EU/1/07/431/032 1 Fertigspritze mit Nadelschutzsystem
EU/1/07/431/033 6 Fertigspritzen mit Nadelschutzsystem
EU/1/07/431/060 1 Fertigspritze mit Nadelschutzfänger (Needle-Trap)
EU/1/07/431/061 6 Fertigspritzen mit Nadelschutzfänger (Needle-Trap)

Retacrit 5 000 IU/0,5 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze
EU/1/07/431/009 1 Fertigspritze
EU/1/07/431/010 6 Fertigspritzen
EU/1/07/431/034 1 Fertigspritze mit Nadelschutzsystem
EU/1/07/431/035 6 Fertigspritzen mit Nadelschutzsystem
EU/1/07/431/062 1 Fertigspritze mit Nadelschutzfänger (Needle-Trap)
EU/1/07/431/063 6 Fertigspritzen mit Nadelschutzfänger (Needle-Trap)

Retacrit 6 000 IU/0,6 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze
EU/1/07/431/011 1 Fertigspritze
EU/1/07/431/012 6 Fertigspritzen
EU/1/07/431/036 1 Fertigspritze mit Nadelschutzsystem
EU/1/07/431/037 6 Fertigspritzen mit Nadelschutzsystem
EU/1/07/431/064 1 Fertigspritze mit Nadelschutzfänger (Needle-Trap)
EU/1/07/431/065 6 Fertigspritzen mit Nadelschutzfänger (Needle-Trap)

Retacrit 8 000 IU/0,8 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze
EU/1/07/431/013 1 Fertigspritze
EU/1/07/431/014 6 Fertigspritzen
EU/1/07/431/038 1 Fertigspritze mit Nadelschutzsystem
EU/1/07/431/039 6 Fertigspritzen mit Nadelschutzsystem
EU/1/07/431/066 1 Fertigspritze mit Nadelschutzfänger (Needle-Trap)
EU/1/07/431/067 6 Fertigspritzen mit Nadelschutzfänger (Needle-Trap)

Retacrit 10 000 IU/1 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze
EU/1/07/431/015 1 Fertigspritze
EU/1/07/431/016 6 Fertigspritzen
EU/1/07/431/040 1 Fertigspritze mit Nadelschutzsystem
EU/1/07/431/041 6 Fertigspritzen mit Nadelschutzsystem
EU/1/07/431/068 1 Fertigspritze mit Nadelschutzfänger (Needle-Trap)
EU/1/07/431/069 6 Fertigspritzen mit Nadelschutzfänger (Needle-Trap)

Retacrit 20 000 IU/0,5 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze
EU/1/07/431/017 1 Fertigspritze
EU/1/07/431/020 4 Fertigspritzen
EU/1/07/431/021 6 Fertigspritzen
EU/1/07/431/042 1 Fertigspritze mit Nadelschutzsystem
EU/1/07/431/045 4 Fertigspritzen mit Nadelschutzsystem
EU/1/07/431/046 6 Fertigspritzen mit Nadelschutzsystem
EU/1/07/431/051 Fertigspritzen (Bündelpackung: 6x1 Packung)
EU/1/07/431/070 1 Fertigspritze mit Nadelschutzfänger (Needle-Trap)
EU/1/07/431/071 4 Fertigspritzen mit Nadelschutzfänger (Needle-Trap)
EU/1/07/431/072 6 Fertigspritzen mit Nadelschutzfänger (Needle-Trap)

Retacrit 30 000 IU/0,75 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze
EU/1/07/431/018 1 Fertigspritze
EU/1/07/431/022 4 Fertigspritzen
EU/1/07/431/023 6 Fertigspritzen
EU/1/07/431/043 1 Fertigspritze mit Nadelschutzsystem
EU/1/07/431/047 4 Fertigspritzen mit Nadelschutzsystem
EU/1/07/431/048 6 Fertigspritzen mit Nadelschutzsystem
EU/1/07/431/052 Fertigspritzen (Bündelpackung: 4x1 Packung)
EU/1/07/431/073 1 Fertigspritze mit Nadelschutzfänger (Needle-Trap)
EU/1/07/431/074 4 Fertigspritzen mit Nadelschutzfänger (Needle-Trap)
EU/1/07/431/075 6 Fertigspritzen mit Nadelschutzfänger (Needle-Trap)

Retacrit 40 000 IU/1 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze
EU/1/07/431/019 1 Fertigspritze
EU/1/07/431/024 4 Fertigspritzen
EU/1/07/431/025 6 Fertigspritzen
EU/1/07/431/044 1 Fertigspritze mit Nadelschutzsystem
EU/1/07/431/049 4 Fertigspritzen mit Nadelschutzsystem
EU/1/07/431/050 6 Fertigspritzen mit Nadelschutzsystem
EU/1/07/431/053 Fertigspritzen (Bündelpackung: 4x1 Packung)
EU/1/07/431/076 1 Fertigspritze mit Nadelschutzfänger (Needle-Trap)
EU/1/07/431/077 4 Fertigspritzen mit Nadelschutzfänger (Needle-Trap)
EU/1/07/431/078 6 Fertigspritzen mit Nadelschutzfänger (Needle-Trap)

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 18/12/2007
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 15/11/2012

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2026

Retacrit®1 000 I.E./0,3 ml; 2 000 I.E./0,6 ml; 3 000 I.E./0,9 ml;
4 000 I.E./0,4 ml; 5 000 I.E./0,5 ml; 6 000 I.E./0,6 ml;
8 000 I.E./0,8 ml; 10 000 I.E./1 ml; 20 000 I.E./0,5 ml;
30 000 I.E./0,75 ml; 40 000 I.E./1 ml Injektionslösung in Fertigspritze

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.

VERKAUFSABGRENZUNG IN DEUTSCHLAND
Verschreibungspflichtig.

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT IN ÖSTERREICH
Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.

PACKUNGSGRÖSSEN IN DEUTSCHLAND
Retacrit® 1 000 I.E./0,3 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze: Packung mit 6 Fertigspritzen/ Fertigspritzen mit Nadelschutzfänger (Needle-Trap) (N3)
Retacrit® 2 000 I.E./0,6 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze: Packung mit 6 Fertigspritzen/ Fertigspritzen mit Nadelschutzfänger (Needle-Trap) (N3)
Retacrit® 3 000 I.E./0,9 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze: Packung mit 6 Fertigspritzen/ Fertigspritzen mit Nadelschutzfänger (Needle-Trap) (N3)
Retacrit® 4 000 I.E./0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze: Packung mit 6 Fertigspritzen/ Fertigspritzen mit Nadelschutzfänger (Needle-Trap) (N3)
Retacrit® 5 000 I.E./0,5 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze: Packung mit 6 Fertigspritzen/ Fertigspritzen mit Nadelschutzfänger (Needle-Trap) (N3)
Retacrit® 6 000 I.E./0,6 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze: Packung mit 6 Fertigspritzen/ Fertigspritzen mit Nadelschutzfänger (Needle-Trap) (N3)
Retacrit® 8 000 I.E./0,8 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze: Packung mit 6 Fertigspritzen/ Fertigspritzen mit Nadelschutzfänger (Needle-Trap) (N3)
Retacrit® 10 000 I.E./1 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze: Packung mit 6 Fertigspritzen/ Fertigspritzen mit Nadelschutzfänger (Needle-Trap) (N3)
Retacrit® 20 000 I.E./0,5 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze: Packung mit 4 Fertigspritzen mit Nadelschutzfänger (Needle-Trap) (N2)
Retacrit® 20 000 I.E./0,5 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze: Packung mit 6 Fertigspritzen/ Fertigspritzen mit Nadelschutzfänger (Needle-Trap) (N3)
Retacrit® 30 000 I.E./0,75 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze: Packung mit 4 Fertigspritzen mit Nadelschutzfänger (Needle-Trap) (N2)
Retacrit® 30 000 I.E./0,75 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze: Packung mit 6 Fertigspritzen/ Fertigspritzen mit Nadelschutzfänger (Needle-Trap) (N3)
Retacrit® 40 000 I.E./1 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze: Packung mit 4 Fertigspritzen mit Nadelschutzfänger (Needle-Trap) (N2)
Retacrit® 40 000 I.E./1 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze: Packung mit 6 Fertigspritzen/ Fertigspritzen mit Nadelschutzfänger (Needle-Trap) (N3)

PACKUNGSGRÖSSEN IN ÖSTERREICH
Retacrit® 1 000 I.E./0,3 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze: Eine Packung enthält 6 Fertigspritzen mit Nadelschutzfänger (Needle-Trap).
Retacrit® 2 000 I.E./0,6 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze: Eine Packung enthält 6 Fertigspritzen mit Nadelschutzfänger (Needle-Trap).
Retacrit® 3 000 I.E./0,9 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze: Eine Packung enthält 6 Fertigspritzen mit Nadelschutzfänger (Needle-Trap).
Retacrit® 4 000 I.E./0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze: Eine Packung enthält 6

Retacrit®1 000 I.E./0,3 ml; 2 000 I.E./0,6 ml; 3 000 I.E./0,9 ml;
4 000 I.E./0,4 ml; 5 000 I.E./0,5 ml; 6 000 I.E./0,6 ml;
8 000 I.E./0,8 ml; 10 000 I.E./1 ml; 20 000 I.E./0,5 ml;
30 000 I.E./0,75 ml; 40 000 I.E./1 ml Injektionslösung in Fertigspritze

Fertigspritzen mit Nadelschutzfänger (Needle-Trap).
Retacrit® 5 000 I.E./0,5 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze: Eine Packung enthält 6 Fertigspritzen mit Nadelschutzfänger (Needle-Trap).
Retacrit® 6 000 I.E./0,6 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze: Eine Packung enthält 6 Fertigspritzen mit Nadelschutzfänger (Needle-Trap).
Retacrit® 8 000 I.E./0,8 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze: Eine Packung enthält 6 Fertigspritzen mit Nadelschutzfänger (Needle-Trap).
Retacrit® 10 000 I.E./1 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze: Eine Packung enthält 6 Fertigspritzen mit Nadelschutzfänger (Needle-Trap).
Retacrit® 20 000 I.E./0,5 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze: Packung mit 6 Fertigspritzen mit Nadelschutzfänger (Needle-Trap).
Retacrit® 30 000 I.E./0,75 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze: Packung mit 4 Fertigspritzen mit Nadelschutzfänger (Needle-Trap).
Retacrit® 40 000 I.E./1 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze: Packung mit 4 Fertigspritzen mit Nadelschutzfänger (Needle-Trap).

REPRÄSENTANT IN DEUTSCHLAND
PFIZER PHARMA GmbH
Friedrichstr. 110
10117 Berlin
Tel.: 030 550055-51000
Fax: 030 550054-10000

REPRÄSENTANT IN ÖSTERREICH
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Floridsdorfer Hauptstraße 1
A-1210 Wien
Tel.: +43 (0)1 521 15-0