

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

NeoRecormon® Multidose 50.000 I.E. Lyophilisat und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche enthält 50.000 Internationale Einheiten (I.E.) entsprechend 415 Mikrogramm Epoetin beta* (rekombinantes humanes Erythropoietin).

Eine Ampulle enthält 10 ml Lösungsmittel (Wasser für Injektionszwecke mit Benzylalkohol und Benzalkoniumchlorid als Konservierungsmittel).

Ein ml gebrauchsfertige Lösung enthält 5.000 I.E. Epoetin beta.

* hergestellt aus Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters (CHO) durch rekombinante DNA-Technologie.

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung:

Phenylalanin (bis zu 5,0 mg pro Durchstechflasche)

Natrium (weniger als 1 mmol pro Dosis)

Benzylalkohol (bis zu 40 mg pro Multidose-Lösungsmittelampulle)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lyophilisat und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

Weißes Lyophilisat und klares, farbloses Lösungsmittel.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

NeoRecormon wird angewendet zur:

- Behandlung der symptomatischen Anämie infolge von chronischer Niereninsuffizienz bei erwachsenen Patienten und Kindern.
- Behandlung der symptomatischen Anämie bei erwachsenen Patienten mit nicht-myeloischen malignen Erkrankungen, die eine Chemotherapie erhalten.
- Steigerung der Menge an Eigenblut bei Patienten in einem Eigenblutspendeprogramm.

Die Anwendung in dieser Indikation muss gegenüber dem berichteten erhöhten Risiko für thromboembolische Ereignisse abgewogen werden. Es sollten nur Patienten mit mäßiggradiger Anämie (Hb 10–13 g/dl [6,21–8,07 mmol/l], kein Eisenmangel) behandelt werden, falls blutsparende Verfahren nicht verfügbar oder unzureichend sind, sofern der geplante größere chirurgische Eingriff große Mengen an Blut erfordert (4 oder mehr Blutkonserven bei Frauen bzw. 5 oder mehr Blutkonserven bei Männern). Siehe Abschnitt 5.1.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Eine Behandlung mit NeoRecormon sollte von Ärzten eingeleitet werden, die Erfahrung in den oben genannten Anwendungsgebieten haben. Da in Einzelfällen anaphylaktische Reaktionen beobachtet wurden,

wird empfohlen, die erste Dosis unter ärztlicher Kontrolle zu verabreichen.

Dosierung

Behandlung der symptomatischen Anämie bei erwachsenen Patienten und Kindern mit chronischer Niereninsuffizienz

Die Symptome einer Anämie und deren Folgen können sich aufgrund von Alter, Geschlecht und der Gesamtbelastung durch Krankheiten unterscheiden. Eine ärztliche Bewertung des klinischen Verlaufs und des Zustandes eines jeden Patienten ist daher erforderlich. NeoRecormon sollte entweder subkutan oder intravenös verabreicht werden, um das Hämoglobin auf nicht mehr als 12 g/dl (7,5 mmol/l) zu erhöhen. Eine subkutane Anwendung ist bei Patienten zu bevorzugen, die keine Hämodialyse erhalten, um die Punktion peripherer Venen zu vermeiden. Bei intravenöser Anwendung sollte die Lösung über ca. 2 Minuten injiziert werden, z. B. bei Hämodialyse-Patienten über die arteriovenöse Fistel im Anschluss an die Dialyse.

Aufgrund intraindividuelle Variabilität können gelegentlich bei einem Patienten einzelne Hämoglobinwerte über und unter dem gewünschten Hämoglobinspiegel beobachtet werden. Hämoglobinschwankungen sollten mittels Dosisanpassung unter Berücksichtigung eines Zielbereichs für Hämoglobin von 10 g/dl (6,2 mmol/l) bis 12 g/dl (7,5 mmol/l) behandelt werden. Ein anhaltender Hämoglobinspiegel von mehr als 12 g/dl (7,5 mmol/l) sollte vermieden werden. Eine Anleitung für eine entsprechende Dosisanpassung bei Überschreiten der Hämoglobinwerte von 12 g/dl (7,5 mmol/l) ist nachstehend beschrieben.

Ein Anstieg des Hämoglobins um mehr als 2 g/dl (1,25 mmol/l) innerhalb von vier Wochen sollte vermieden werden. In einem solchen Fall muss die Dosis den Vorgaben entsprechend angepasst werden. Wenn der Hämoglobinwert innerhalb eines Monats um mehr als 2 g/dl (1,25 mmol/l) ansteigt oder wenn der Hämoglobinwert ansteigt und sich einem Wert von 12 g/dl (7,45 mmol/l) annähert, muss die Dosis um etwa 25 % reduziert werden. Wenn der Hämoglobinspiegel weiter ansteigt, sollte die Therapie unterbrochen werden, bis der Hämoglobinspiegel abzufallen beginnt. Zu diesem Zeitpunkt sollte die Therapie mit einer Dosis, die etwa 25 % unter der zuletzt angewendeten Dosis liegt, fortgesetzt werden.

Die Patienten sollten engmaschig überwacht werden, um sicherzustellen, dass die niedrigste zugelassene wirksame Dosis von NeoRecormon angewandt wird, die eine adäquate Kontrolle der Anämiesymptome unter Beibehaltung einer Hämoglobinkonzentration unter oder bis zu 12 g/dl (7,45 mmol/l) ermöglicht.

Vorsicht ist geboten bei der Steigerung der NeoRecormon Dosis bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz. Bei Patienten mit schlechtem Hämoglobin-Ansprechen auf NeoRecormon sollten alternative Ursachen für das schlechte Ansprechen in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Bei Vorliegen einer Hypertonie sowie bei bestehenden kardiovaskulären, zerebrovaskulären oder peripheren vaskulären Erkrankungen sollten der wöchentliche Anstieg und der Zielbereich des Hämoglobins unter Berücksichtigung des klinischen Bildes individuell gewählt werden.

Die Therapie mit NeoRecormon unterteilt sich in zwei Behandlungsphasen.

1. Korrekturphase

– Subkutane Anwendung:

– Die Anfangsdosis beträgt 3×20 I.E./kg Körpergewicht und Woche. Bei nicht ausreichendem Anstieg des Hämoglobins ($< 0,25$ g/dl pro Woche) kann die Dosis in monatlichen Abständen um 3×20 I.E./kg und Woche erhöht werden.

– Die Wochendosis kann auch auf tägliche Einzelgaben aufgeteilt werden.

– Intravenöse Anwendung:

Die Anfangsdosis beträgt 3×40 I.E./kg Körpergewicht und Woche. Die Dosis kann nach einem Monat auf 80 I.E./kg $3 \times$ pro Woche und, falls erforderlich, in monatlichen Abständen um weitere 20 I.E./kg $3 \times$ pro Woche erhöht werden.

Für beide Anwendungsarten sollte die maximale Dosis von 720 I.E./kg und Woche nicht überschritten werden.

2. Erhaltungsphase

Zur Aufrechterhaltung eines Hämoglobinwertes zwischen 10 und 12 g/dl wird die Dosis zunächst auf die Hälfte der zuletzt eingesetzten Dosis reduziert. Anschließend wird die Dosierung in 1- bis 2-wöchigen Abständen individuell auf den Patienten eingestellt (Erhaltungsdosis).

Bei subkutaner Anwendung kann die Wochendosis als einmalige Injektion gegeben werden oder auf drei bis sieben Einzeldosen pro Woche verteilt werden. Patienten, die in der einmal wöchentlichen Anwendung stabil sind, können auf eine Anwendung alle zwei Wochen umgestellt werden. In diesem Fall können Dosiserhöhungen nötig werden.

Ergebnisse klinischer Studien bei Kindern haben gezeigt, dass im Mittel die NeoRecormon Dosen umso höher lagen, je jünger die Patienten waren. Trotzdem sollte vom empfohlenen Dosierungsschema nicht abgewichen werden, da die individuelle Ansprechbarkeit nicht vorhersagbar ist.

Die Behandlung mit NeoRecormon ist normalerweise eine Langzeittherapie. Eine Unterbrechung ist möglich und kann jederzeit erfolgen. Die Angaben zum einmal wöchentlichen Dosierungsschema basieren auf klinischen Studien mit einer Behandlungsdauer von 24 Wochen.

Behandlung der symptomatischen, chemotherapie-induzierten Anämie bei Krebspatienten

NeoRecormon sollte bei Patienten mit Anämie subkutan verabreicht werden (Hämoglobinkonzentration ≤ 10 g/dl [6,2 mmol/l]). Die Symptome einer Anämie und deren Folgen können sich aufgrund von Alter, Geschlecht und der Gesamtbelastung durch Krankheiten unterscheiden. Eine ärztliche Bewertung des klinischen Verlaufs und des Zustandes eines jeden Patienten ist daher erforderlich.



Die Wochendosis kann als einmalige Injektion gegeben werden oder in Teildosen drei- bis siebenmal pro Woche.

Die empfohlene Initialdosis beträgt 30.000 I.E. pro Woche (entsprechend ca. 450 I.E./kg Körpergewicht pro Woche, berechnet auf einen Patienten mit durchschnittlichem Gewicht).

Aufgrund intraindividuelle Variabilität können gelegentlich bei einem Patienten einzelne Hämoglobinwerte über und unter dem gewünschten Hämoglobinspiegel beobachtet werden. Hämoglobinschwankungen sollten mittels Dosismanagement unter Berücksichtigung eines Zielbereichs für Hämoglobin von 10 g/dl (6,2 mmol/l) bis 12 g/dl (7,5 mmol/l) behandelt werden. Ein anhaltender Hämoglobinspiegel von mehr als 12 g/dl (7,5 mmol/l) sollte vermieden werden. Eine Anleitung für eine entsprechende Dosisanpassung bei Überschreiten der Hämoglobinwerte von 12 g/dl (7,5 mmol/l) ist nachstehend beschrieben.

Wenn nach vierwöchiger Therapie der Hämoglobinwert um mindestens 1 g/dl (0,62 mmol/l) gestiegen ist, sollte die derzeitige Dosis beibehalten werden. Wenn der Hämoglobinwert nicht um mindestens 1 g/dl (0,62 mmol/l) gestiegen ist, sollte eine Verdoppelung der Dosis erwogen werden. Falls nach achtwöchiger Therapie der Hämoglobinwert nicht um mindestens 1 g/dl (0,62 mmol/l) angestiegen ist, ist ein Ansprechen unwahrscheinlich und die Behandlung sollte abgebrochen werden. Die Therapie sollte bis zu 4 Wochen nach Beendigung der Chemotherapie fortgesetzt werden.

Die maximale Dosis von 60.000 I.E. pro Woche sollte nicht überschritten werden.

Ist das individuelle Therapieziel eines Patienten erreicht, sollte die Dosis um 25 bis 50 % reduziert werden, um diese Hämoglobinkonzentration zu erhalten. Eine entsprechende Dosisreduzierung sollte in Betracht gezogen werden.

Wenn das Hämoglobin 12 g/dl (7,5 mmol/l) überschreitet, sollte die Dosis um etwa 25 bis 50 % reduziert werden. Wenn der Hämoglobinwert 13 g/dl (8,1 mmol/l) überschreitet, sollte die Behandlung mit NeoRecormon zeitweise unterbrochen werden. Nachdem der Hämoglobinspiegel auf 12 g/dl (7,5 mmol/l) oder darunter gefallen ist, sollte die Therapie mit einer Dosis, die um etwa 25 % unter der zuletzt angewendeten Dosis liegt, wieder begonnen werden.

Beträgt der Anstieg des Hämoglobinwertes mehr als 2 g/dl (1,3 mmol/l) in 4 Wochen, sollte die Dosis um 25 bis 50 % reduziert werden.

Die Patienten sollten engmaschig überwacht werden, damit gewährleistet ist, dass NeoRecormon in der niedrigst möglichen Dosis angewendet wird, die für eine adäquate Kontrolle der Symptome einer Anämie erforderlich ist.

Behandlung zur Steigerung der Eigenblutmenge

Die gebrauchsfertige Lösung wird intravenös über ca. zwei Minuten oder subkutan verabreicht.

NeoRecormon wird zweimal wöchentlich über 4 Wochen verabreicht. Besteht die Möglichkeit einer Blutspende (Hämatokrit $\geq 33\%$), so ist NeoRecormon nach der Blutabnahme zu applizieren.

Während des gesamten Behandlungszeitraumes sollte ein Hämatokrit von 48 % nicht überschritten werden.

Die individuelle Dosis ist vom behandelnden Arzt in Abhängigkeit von der erforderlichen Menge an zu spendendem Eigenblut und der endogenen Erythrozyten-Reserve des jeweiligen Patienten zu ermitteln:

1. Die erforderliche Menge an zu spendendem Eigenblut hängt ab vom erwarteten Blutverlust, dem Einsatz von blutsparenden Maßnahmen und dem körperlichen Zustand des Patienten.

Diese Menge sollte so bemessen sein, dass sie ausreicht, um homologe Transfusionen zu vermeiden.

Die erforderliche Menge an zu spendendem Eigenblut wird in Einheiten ausgedrückt, wobei eine Einheit im Nomogramm 180 ml roter Blutzellen entspricht.

2. Die Blutspendefähigkeit des Patienten hängt in erster Linie von seinem Blutvolumen und dem Ausgangshämatokritwert ab. Diese beiden Variablen bestimmen die endogene Erythrozyten-Reserve, die wie folgt berechnet wird:

$$\begin{aligned} \text{Endogene Erythrozyten-Reserve [ml]} &= \text{Blutvolumen [ml]} \times (\text{Hkt} - 33) : 100 \\ \text{Frauen: Blutvolumen [ml]} &= 41 \text{ [ml/kg]} \\ &\times \text{Körpergewicht [kg]} + 1.200 \text{ [ml]} \\ \text{Männer: Blutvolumen [ml]} &= 44 \text{ [ml/kg]} \\ &\times \text{Körpergewicht [kg]} + 1.600 \text{ [ml]} \\ &(\text{Körpergewicht} \geq 45 \text{ kg}) \end{aligned}$$

Die Notwendigkeit für eine Behandlung mit NeoRecormon sowie gegebenenfalls die Einzeldosis werden aus der erforderlichen Menge an zu spendendem Eigenblut und der endogenen Erythrozyten-Reserve anhand der unten stehenden Grafiken abgelesen.

Die so bestimmte Einzeldosis wird 2-mal wöchentlich über 4 Wochen verabreicht. Bei intravenöser Gabe sollte eine maximale

Dosis von 1.600 I.E./kg Körpergewicht und Woche, bei subkutaner Gabe eine maximale Dosis von 1.200 I.E./kg und Woche nicht überschritten werden.

Art der Anwendung

Dieses Multidose-Präparat kann für mehrere Patienten verwendet werden. Um das Risiko einer Infektionsübertragung zu vermeiden, sollten jederzeit aseptische Bedingungen eingehalten und bei jeder Entnahme sterile Einmalspritzen bzw. -kanülen verwendet werden. Bitte achten Sie darauf, dass immer nur eine Durchstechflasche NeoRecormon Multidose in Gebrauch (d.h. rekonstituiert) ist.

Das gebrauchsfertige Arzneimittel ist eine farblose, klare bis schwach opaleszente Lösung.

Anleitung zur Zubereitung des Arzneimittels vor Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

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

Schlecht kontrollierte Hypertonie.

Beim Anwendungsgebiet „Steigerung der Menge an Eigenblut“: Herzinfarkt oder Schlaganfall innerhalb eines Monats vor der Behandlung, instabile Angina pectoris, erhöhtes Risiko tiefer Venenthrombosen, wie z. B. bekannte venöse Thromboembolien.

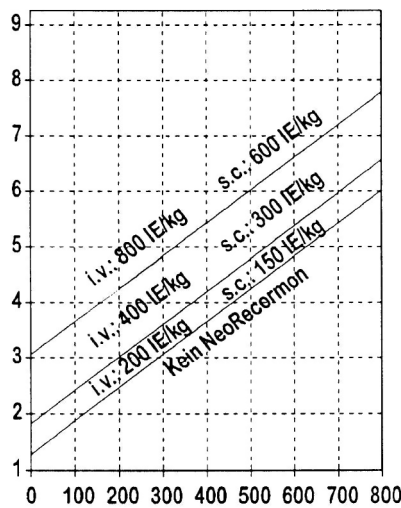
NeoRecormon Multidose enthält Benzylalkohol als Konservierungsmittel und darf deswegen nicht bei Säuglingen und Kindern bis zu einem Alter von drei Jahren angewendet werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

NeoRecormon sollte mit Vorsicht angewendet werden bei refraktärer Anämie mit Blastenexzess in Transformation, bei epileptiformen Erkrankungen, bei Thrombozytose sowie bei chronischer Leberinsuffizienz. Folsäure- und Vitamin-B₁₂-Mangel sollten

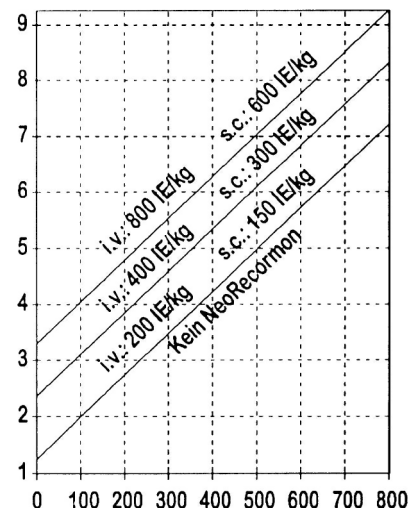
Frauen

Erforderliche Menge an zu spendendem Eigenblut [Einheiten]



Männer

Erforderliche Menge an zu spendendem Eigenblut [Einheiten]



ausgeschlossen sein, da hierdurch die Wirksamkeit von NeoRecormon vermindert wird.

Vorsicht ist geboten bei der Steigerung der NeoRecormon Dosis bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, da hohe kumulative Epoetin-Dosen mit einem erhöhten Risiko für Mortalität, schwerwiegende kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Ereignisse einhergehen können. Bei Patienten mit schlechtem Hämoglobin-Ansprechen auf Epoetine sollten alternative Ursachen für das schlechte Ansprechen in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.2 und 5.1).

Um eine wirksame Erythropoese sicherzustellen, sollte bei allen Patienten vor und während der Behandlung der Eisenwert bestimmt werden und gegebenenfalls eine Eisenersatztherapie gemäß den therapeutischen Richtlinien durchgeführt werden.

Die Wirksamkeit von NeoRecormon kann durch eine Aluminiumüberladung infolge der Therapie der chronischen Niereninsuffizienz abgeschwächt werden.

Über die Anwendung von NeoRecormon sollte bei Präodialyse-Patienten mit Nephrosklerose individuell entschieden werden, da eine beschleunigte Progression der Niereninsuffizienz bei diesen Patienten nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann.

Regenerative Anämie (pure red cell aplasia, PRCA)

In Verbindung mit einer Erythropoietin-Therapie, einschließlich der Gabe von NeoRecormon, wurde über eine durch neutralisierende Antikörper gegen Erythropoietin hervorgerufene PRCA berichtet. Für diese Antikörper konnte eine Kreuzreaktivität mit allen erythropoietischen Proteinen gezeigt werden. Patienten, bei denen der Verdacht auf neutralisierende Antikörper gegen Erythropoietin besteht oder bei denen diese nachgewiesen wurden, sollen deshalb nicht auf NeoRecormon umgestellt werden (siehe Abschnitt 4.8).

PRCA bei Patienten mit Hepatitis C

Eine paradoxe Hämoglobin-Abnahme und die Entwicklung einer schweren Anämie in Verbindung mit niedrigen Retikulozyten-Zahlen sollten zum Abbruch der Behandlung mit Epoetin und zur Durchführung von Tests auf Antikörper gegen Erythropoietin veranlassen. Es wurde über Fälle berichtet bei Patienten mit Hepatitis C, die mit Interferon und Ribavirin behandelt wurden und gleichzeitig Epoetine erhielten. Epoetine sind nicht zugelassen für die Behandlung einer Anämie in Verbindung mit Hepatitis C.

Blutdruckkontrolle

Es kann eine Erhöhung des Blutdrucks erfolgen bzw. die Verstärkung einer bereits bestehenden Hypertension auftreten, insbesondere in Fällen eines schnellen Hämatokrit-Anstiegs. Diese Blutdruckerhöhungen lassen sich medikamentös behandeln. Wenn der Blutdruckanstieg nicht durch medikamentöse Therapie kontrolliert werden kann, wird eine vorübergehende Unterbrechung der Therapie mit NeoRecormon empfohlen. Insbesondere zu Beginn der Behandlung wird darüber hinaus eine regelmäßige Blutdruckkontrolle empfohlen, auch zwischen den Dialysen. Blutdruckentglei-

sungen mit Enzephalopathie-ähnlicher Symptomatik können auftreten, die eine sofortige ärztliche Untersuchung und intensivmedizinische Maßnahmen erfordern. Plötzlich auftretende stechende migräneartige Kopfschmerzen sind als mögliche Warnzeichen besonders zu beachten.

Chronische Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz kann es insbesondere bei intravenöser Anwendung zu einem mäßiggradigen dosisabhängigen Anstieg der Thrombozytenzahl innerhalb des Normbereiches kommen, der im Verlauf der Therapie wieder zurückgeht. Es wird empfohlen, die Thrombozytenzahl in den ersten 8 Wochen der Therapie regelmäßig zu kontrollieren.

Hämoglobinkonzentration

Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz sollte in der Erhaltungsphase die Hämoglobinkonzentration die in Abschnitt 4.2 empfohlene Obergrenze der angestrebten Hämoglobinkonzentration nicht überschreiten. In klinischen Studien wurde ein erhöhtes Sterberisiko und ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse oder zerebrovaskuläre Ereignisse einschließlich Hirnschlag beobachtet, wenn Erythropoese-stimulierende Substanzen (ESAs) verabreicht wurden, um ein Hämoglobin von mehr als 12 g/dl (7,5 mmol/l) zu erzielen.

In kontrollierten klinischen Studien wurde kein signifikanter Nutzen für die Anwendung von Epoetinen gezeigt, wenn die Hämoglobinkonzentration über den für die Kontrolle der Symptome einer Anämie und zur Vermeidung von Bluttransfusionen benötigten Spiegel erhöht wurde.

Auswirkung auf das Tumorwachstum

Epoetine sind Wachstumsfaktoren, welche in erster Linie die Produktion von roten Blutkörperchen stimulieren. Erythropoietin-Rezeptoren können auf der Oberfläche verschiedenster Tumorzellen gebildet werden. Wie bei allen Wachstumsfaktoren besteht der Verdacht, dass auch Epoetine das Wachstum von Tumoren stimulieren könnten. In mehreren kontrollierten Studien mit Patienten, die eine Anämie im Zusammenhang mit einer Krebserkrankung aufwiesen, wurde keine Verbesserung des Gesamtüberlebens bzw. keine Verringerung des Risikos der Tumorprogression durch Epoetine gezeigt.

In kontrollierten klinischen Studien hat die Anwendung von NeoRecormon und anderen Erythropoese-stimulierenden Substanzen (ESA) Folgendes gezeigt:

- Eine verkürzte Zeit bis zur Tumorprogression bei Patienten mit fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren, die eine Strahlentherapie erhielten, wenn ein Hämoglobinzielwert von mehr als 14 g/dl (8,7 mmol/l) angestrebt wurde,
- ein verkürztes Gesamtüberleben und eine erhöhte Letalität aufgrund einer Krankheitsprogression nach 4 Monaten bei Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs, die eine Chemotherapie erhielten, wenn ein Hämoglobinzielbereich von 12 – 14 g/dl (7,5 – 8,7 mmol/l) angestrebt wurde,
- ein erhöhtes Sterberisiko, wenn bei Patienten mit aktiven malignen Erkrankungen, die weder eine Chemotherapie noch

eine Strahlentherapie erhielten, ein Hämoglobinzielwert von 12 g/dl (7,5 mmol/l) angestrebt wurde. ESA sind nicht für die Anwendung bei dieser Patientenpopulation indiziert.

In Abhängigkeit von der klinischen Situation sollte die Behandlung mit Bluttransfusionen bei Krebspatienten mit Chemotherapie assoziierter Anämie bevorzugt werden. Einer Entscheidung zur Gabe von rekombinantem Erythropoietin sollte eine Nutzen-Risiko-Bewertung unter Einbeziehung des Patienten vorausgehen, die die spezifische klinische Situation berücksichtigt. Die Nutzen-Risiko-Abwägung sollte die folgenden Faktoren einschließen: Art und Stadium des Tumors, Schwere der Anämie, die Prognose der Erkrankung, das Umfeld, in dem der Patient behandelt wird sowie die Behandlungspräferenz des Patienten (siehe Abschnitt 5.1).

Es kann zu einem Anstieg des Blutdrucks kommen, der medikamentös behandelt werden kann. Insbesondere zu Beginn der Behandlung sollte deshalb der Blutdruck bei Krebspatienten kontrolliert werden.

Thrombozytenzahl und Hämoglobinkonzentration sollten bei Krebspatienten in regelmäßigen Abständen überprüft werden.

Bei Patienten in einem *Eigenblutspenderprogramm* kann es zu einem Anstieg der Thrombozytenzahl, in der Regel innerhalb des Normbereiches, kommen. Es wird daher empfohlen, die Thrombozytenzahl mindestens einmal wöchentlich zu kontrollieren. Beträgt die Steigerung mehr als $150 \times 10^9/l$ oder liegt die Thrombozytenzahl über dem Normbereich, sollte die Therapie mit NeoRecormon abgebrochen werden.

Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz ist im Verlauf der Therapie mit NeoRecormon aufgrund des gesteigerten Hämatokritwertes häufig eine Erhöhung der Heparin-Dosis während der Hämodialyse notwendig. Bei nicht optimaler Heparinisierung ist ein Verschluss des Dialyse-Systems möglich.

Eine frühzeitige Shunt-Revision und eine Thrombose-Prophylaxe, z. B. durch Gabe von Acetylsalicylsäure, sollte bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und mit dem Risiko einer Shunt-Thrombose in Betracht gezogen werden.

Serum-Kalium- und -Phosphat-Spiegel sollten während der Behandlung mit NeoRecormon regelmäßig überprüft werden. Bei einigen urämischen Patienten wurde unter einer Behandlung mit NeoRecormon über erhöhte Kaliumspiegel berichtet, ohne dass ein kausaler Zusammenhang gezeigt wurde. Sollten erhöhte oder ansteigende Kaliumspiegel beobachtet werden, dann sollte eine Unterbrechung der Behandlung mit NeoRecormon in Betracht gezogen werden, bis die Hyperkalämie korrigiert ist.

Für den Einsatz von NeoRecormon im Rahmen der Eigenblutspende müssen die offiziellen Richtlinien zur Blutspende berücksichtigt werden, insbesondere:

- nur Patienten mit einem Hämatokritwert $\geq 33\%$ (Hämoglobinwert ≥ 11 g/dl [$6,83$ mmol/l]) dürfen Blut spenden;

- Patienten mit einem Körpergewicht unter 50 kg sollten besonders sorgfältig beobachtet werden;
- das Volumen einer einzelnen Blutspende sollte nicht größer als ca. 12 % des Blutvolumens des Patienten sein.

Die Behandlung sollte auf Patienten beschränkt werden, bei denen die Vermeidung von Fremdbluttransfusionen nach deren Nutzen-Risiko-Abschätzung als besonders wichtig angesehen wird.

Missbräuchliche Anwendung

Missbräuchliche Anwendung bei Gesunden kann zu einer übermäßigen Steigerung des Hämatokritwertes führen. In diesem Zusammenhang wurde über lebensbedrohliche Komplikationen des Herz-Kreislauf-Systems berichtet.

Sonstige Bestandteile

NeoRecormon Multidose enthält bis zu 5,0 mg Phenylalanin pro Durchstechflasche als sonstigen Bestandteil. Dieses sollte bei Patienten mit schweren Formen der Phenylketonurie berücksichtigt werden.

NeoRecormon als gebrauchsfertige Multidose-Lösung enthält Benzylalkohol, welches bei Säuglingen und Kindern bis zu 3 Jahren toxische und anaphylaktoide Reaktionen hervorrufen kann.

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

Rückverfolgbarkeit von NeoRecormon

Um die Rückverfolgbarkeit der ESAs zu verbessern, sollte der Handelsname des verschriebenen ESAs in der Patientenakte eindeutig dokumentiert (oder: angegeben) sein.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Aus den bisher vorliegenden klinischen Daten ergeben sich keine Hinweise auf Wechselwirkungen von NeoRecormon mit anderen Arzneimitteln.

Untersuchungen an Tieren haben gezeigt, dass Epoetin beta die Knochenmarkstoxizität von zytostatisch wirksamen Arzneimitteln wie Etoposid, Cisplatin, Cyclophosphamid, Fluorouracil nicht verstärkt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen (siehe Abschnitt 5.3).

Schwangerschaft

Es liegen keine klinischen Daten zur Anwendung von Epoetin beta bei schwangeren Frauen vor.

Bei der Anwendung in der Schwangerschaft ist Vorsicht geboten.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Epoetin beta in die Muttermilch übergeht.

Die Entscheidung, weiter zu stillen oder nicht oder die Behandlung mit Epoetin beta weiterzuführen oder nicht, sollte auf der Basis des Nutzens des Stillens für das Kind

und des Nutzens der Therapie mit Epoetin beta für die Frau getroffen werden.

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

NeoRecormon hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Basierend auf Ergebnissen klinischer Studien mit insgesamt 1.725 Patienten sind bei ungefähr 8 % der mit NeoRecormon behandelten Patienten Nebenwirkungen zu erwarten.

Anämie bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

Die häufigste Nebenwirkung unter der Therapie mit NeoRecormon ist eine Erhöhung des Blutdrucks bzw. die Verstärkung einer bereits bestehenden Hypertonie, insbesondere in Fällen eines schnellen Hämatokrit-Anstieges (siehe Abschnitt 4.4). Vereinzelt können auch bei Patienten mit ansonsten normalem oder niedrigem Blutdruck Blutdruckentgleisungen mit Enzephalopathie-ähnlicher Symptomatik (z. B. Kopfschmerzen, Verwirrheitszustände, sensorische Störungen – wie Sprachstörungen, Gangstörungen etc. – bis hin zu generalisierten tonisch-klonischen Krämpfen) auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Shunt-Thrombosen können auftreten, insbesondere bei Patienten, die zu hypotonen Reaktionen neigen oder deren arteriovenöse Fisteln Komplikationen (z. B. Stenosen, Aneurysmen) aufweisen, siehe Abschnitt 4.4. Parallel zum Anstieg des Hämatokritwertes kommt es in den meisten Fällen zu einer Abnahme der Serum-Ferritin-Werte (siehe Abschnitt 4.4). Weiterhin wurde vereinzelt eine vorübergehende Erhöhung des Serum-Kalium- und -Phosphat-Spiegels beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

In Einzelfällen wurde unter der Therapie mit NeoRecormon über neutralisierende Antikörper gegen Erythropoietin mit Antikörpervermittelter PRCA berichtet. Wird die Diagnose einer anti-Erythropoietin Antikörper induzierten PRCA gestellt, muss die Behandlung mit NeoRecormon abgebrochen werden. Die betreffenden Patienten dürfen nicht auf ein anderes erythropoietisches Protein umgestellt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die Nebenwirkungen sind in Tabelle 1 auf Seite 5 aufgelistet.

Patienten mit Krebserkrankungen

Häufig Kopfschmerzen und Bluthochdruck bedingt durch eine Behandlung mit Epoetin beta, die medikamentös behandelt werden können (siehe Abschnitt 4.4).

Bei einigen Patienten wurde eine Abnahme der Serum-Eisen-Parameter beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

In klinischen Studien wurde ein vermehrtes Auftreten thromboembolischer Ereignisse bei mit NeoRecormon behandelten Krebspatienten im Vergleich zu unbehandelten Kontroll- oder Placebo-Patienten beobachtet.

Bei Patienten, die mit NeoRecormon behandelt wurden, traten diese Ereignisse in 7 % der Fälle auf im Vergleich zu 4 % bei den Kontroll-Patienten; verglichen mit der Kontrollgruppe ist dies jedoch nicht verbunden mit einem Anstieg der Mortalität aufgrund thromboembolischer Ereignisse. Die Nebenwirkungen sind in Tabelle 2 auf Seite 5 aufgelistet.

Patienten in einem Eigenblutspende-programm

Bei Patienten in einem Eigenblutspende-programm wurde über eine leichte Zunahme von thromboembolischen Ereignissen berichtet. Ein kausaler Zusammenhang mit der NeoRecormon Behandlung konnte jedoch nicht gezeigt werden.

In placebokontrollierten Studien war ein zeitweiser Eisenmangel bei mit NeoRecormon behandelten Patienten ausgeprägter als in der Kontrollgruppe (siehe Abschnitt 4.4). Die Nebenwirkungen sind in Tabelle 3 auf Seite 5 aufgelistet.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen werden gemäß MedDRA Systemorganklasse und Häufigkeitskategorie aufgelistet. Die Häufigkeitskategorie sind gemäß folgender Konvention definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Selten kann es in Verbindung mit einer Epoetin-beta-Behandlung zu Hautreaktionen wie Ausschlag, Juckreiz, Nesselsucht oder Reaktionen an der Injektionsstelle kommen. In sehr seltenen Fällen wurde in Verbindung mit einer Epoetin-beta-Behandlung über anaphylaktoide Reaktionen berichtet. In kontrollierten klinischen Studien ergab sich jedoch kein Hinweis auf ein vermehrtes Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen.

In sehr seltenen Fällen wurden in Verbindung mit einer Epoetin-beta-Behandlung insbesondere zu Beginn der Behandlung Grippe-ähnliche Symptome wie Fieber, Frösteln, Kopfschmerzen, Gliederschmerzen, Unwohlsein und/oder Knochenschmerzen berichtet. Diese Reaktionen waren mild bis mäßiggradig und verschwanden nach wenigen Stunden oder Tagen.

Daten aus einer kontrollierten klinischen Studie mit Epoetin alfa oder Darbepoetin alfa haben das Auftreten eines Hirnschlags als häufig beschrieben.

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 dem

Tabelle 1: Nebenwirkungen aus kontrollierten klinischen Studien in Verbindung mit der NeoRecormon Behandlung bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Gefäßerkrankungen	Bluthochdruck Hypertensive Krise	Häufig Gelegentlich
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Häufig
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Shunt-Thrombose Thrombozytose	Selten Sehr selten

Tabelle 2: Nebenwirkungen aus kontrollierten klinischen Studien in Verbindung mit der NeoRecormon Behandlung bei Patienten mit Krebserkrankungen

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Gefäßerkrankungen	Bluthochdruck	Häufig
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Thromboembolische Ereignisse	Häufig
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Häufig

Tabelle 3: Nebenwirkungen aus kontrollierten klinischen Studien in Verbindung mit der NeoRecormon Behandlung bei Patienten in einem Eigenblutspendeprogramm

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Häufig

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

4.9 Überdosierung

Die therapeutische Breite von NeoRecormon ist sehr groß. Auch bei sehr hohen Serumspiegeln sind Vergiftungserscheinungen nicht beobachtet worden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antianämika, ATC-Code: B03XA01

Wirkmechanismus

Erythropoietin ist ein Glykoprotein, das als mitoseanregender Faktor und Differenzierungshormon die Bildung von Erythrozyten aus ihren determinierten Vorläuferzellen stimuliert.

Epoetin beta, der Wirkstoff von NeoRecormon, ist in seiner Aminosäure- und Kohlenhydrat-Zusammensetzung identisch mit Erythropoietin, das aus dem Urin anämischer Patienten isoliert wurde.

Die biologische Wirksamkeit von Epoetin beta wurde nach intravenöser und subkutaner Gabe an verschiedenen Tiermodellen *in vivo* (normale und urämische Ratten, polyzythämische Mäuse, Hunde) nachgewiesen. Nach Epoetin-beta-Gabe steigen die Zahl der Erythrozyten, die Hb-Werte bzw. Retikulozytenzahlen ebenso an wie die ⁵⁹Fe-Einbaurate.

In vitro (Maus-Milzcell-Kultur) wurde nach Inkubation mit Epoetin beta ein erhöhter

³H-Thymidin-Einbau in die erythroiden kernhaltigen Milzzellen festgestellt.

Mit Hilfe von Zellkulturen menschlicher Knochenmarkszellen konnte gezeigt werden, dass Epoetin beta spezifisch die Erythropoese stimuliert und die Leukopoese nicht beeinflusst. Zytotoxische Wirkungen von Epoetin beta auf die Knochenmarkszellen oder auf menschliche Hautzellen konnten nicht festgestellt werden.

Nach Einmalgabe von Epoetin beta konnte keine Beeinflussung des Verhaltens und der Motorik von Mäusen sowie der Kreislauf- und Atemfunktion von Hunden beobachtet werden.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie mit 4.038 Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und Typ 2 Diabetes, die nicht dialysiert wurden und Hämoglobinwerte von ≤ 11 g/dl hatten, erhielten die Patienten entweder eine Behandlung mit Darbepoetin alfa, um die Zielhämoglobinwerte von 13 g/dl zu erreichen, oder Placebo (siehe Abschnitt 4.4). Die Studie erreichte weder das primäre Ziel einer Reduktion des Risikos der Gesamtmortalität, der kardiovaskulären Morbidität noch der terminalen Niereninsuffizienz (TNI). Die Analyse der individuellen Komponenten der zusammengesetzten Endpunkte zeigte die folgenden HRs (95 % KI): Tod 1,05 (0,92; 1,21), Schlaganfall 1,92 (1,38; 2,68), kongestive Herzinsuffizienz (CHF) 0,89 (0,74; 1,08), Myokardinfarkt (MI) 0,96 (0,75; 1,23), Hospitalisierung aufgrund einer Myokardischämie 0,84 (0,55; 1,27), TNI 1,02 (0,87; 1,18).

Von klinischen Studien mit ESAs bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (dialysepflichtige und nicht dialysepflichtige Patienten mit oder ohne Diabetes) wurden gepoolte post-hoc Analysen durchgeführt. Im Zusammenhang mit höheren kumulativen

ESA-Dosen, unabhängig vom Diabetes- oder Dialysestatus, wurde eine Tendenz zu höheren Risiko-Schätzwerten für die Gesamtmortalität sowie für kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Ereignisse beobachtet (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Erythropoietin ist ein Wachstumsfaktor, welcher in erster Linie die Produktion von roten Blutkörperchen stimuliert. Erythropoietin-Rezeptoren können auf der Oberfläche verschiedenster Tumorzellen gebildet werden.

Das Überleben und die Tumorprogression wurden in fünf großen kontrollierten Studien, darunter vier doppelblinde, placebo-kontrollierte Studien und eine offene Studie, an insgesamt 2.833 Patienten untersucht. In zwei Studien wurden Patienten eingeschlossen, die eine Chemotherapie erhielten. In zwei Studien wurde eine Hämoglobin-konzentration von > 13 g/dl angestrebt, in den verbleibenden drei Studien 12–14 g/dl. In der offenen Studie gab es keine Unterschiede im Gesamtüberleben zwischen den Patienten, die mit rekombinantem humanem Erythropoietin behandelt wurden, und der Kontrollgruppe. In den vier placebo-kontrollierten Studien bewegte sich die Hazard Ratio für das Gesamtüberleben zwischen 1,25 und 2,47 zugunsten der Kontrollgruppe. In diesen Studien zeigte sich ein durchgängig ungeklärter, statistisch signifikanter Anstieg der Mortalität bei Patienten mit Anämie infolge verschiedener häufiger Krebsarten, die rekombinantes humanes Erythropoietin erhielten, im Vergleich zur Kontrollgruppe. Das Ergebnis des Gesamtüberlebens in den Studien konnte nicht hinreichend durch Unterschiede bei der Inzidenz von Thrombosen und damit verbundenen Komplikationen bei Patienten, die rekombinantes humanes Erythropoietin erhielten, und Patienten der Kontrollgruppe erklärt werden.

Eine auf individuellen Patientendaten basierende Metaanalyse, die Daten von allen 12 mit NeoRecormon durchgeführten, kontrollierten klinischen Studien in anämischen Krebspatienten einschloss (n = 2.301), ergab einen Gesamtschätzwert der Hazard Ratio für das Überleben von 1,13 zugunsten der Kontrollgruppe (95 % KI: 0,87; 1,46). Bei Patienten mit einem Ausgangshämoglobin von ≤ 10 g/dl (n = 899) war der Schätzwert der Hazard Ratio für das Überleben 0,98 (95 % KI: 0,68 bis 1,40). Ein erhöhtes relatives Risiko für thromboembolische Ereignisse wurde in der Gesamtpopulation beobachtet (RR 1,62; 95 % KI: 1,13; 2,31).

Eine Datenanalyse auf Patientenebene wurde ebenfalls für mehr als 13.900 Krebspatienten (unter Chemo-, Radio-, Chemo-radiotherapie oder ohne Therapie) durchgeführt, die an 53 kontrollierten klinischen Studien mit verschiedenen Epoetinen teilgenommen haben. Eine Metaanalyse der Daten zum Gesamtüberleben ergab eine Punktschätzung der Hazard Ratio von 1,06 zugunsten der Kontrollgruppe (95 % KI: 1,00; 1,12; 53 Studien und 13.933 Patienten) und für Krebspatienten unter Chemotherapie lag die Hazard Ratio für das Gesamtüberleben bei 1,04 (95 % KI: 0,97; 1,11;



38 Studien und 10.441 Patienten). Metaanalysen weisen auch übereinstimmend auf ein signifikant erhöhtes relatives Risiko für thromboembolische Ereignisse bei Krebspatienten hin, die mit rekombinanten humanen Erythropoietinen behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4).

In sehr seltenen Fällen traten unter Therapie mit rHuEPO neutralisierende Erythropoietin-Antikörper mit oder ohne PRCA auf.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Untersuchungen an gesunden Probanden und urämischen Patienten zeigen, dass die Halbwertszeit von intravenös verabreichtem Epoetin beta zwischen 4 und 12 Stunden liegt, und dass der Verteilungsraum etwa dem Ein- bis Zweifachen des Plasmavolumens entspricht. Analoge Ergebnisse wurden auch im Tierversuch bei urämischen und normalen Ratten gefunden.

Nach subkutaner Gabe von Epoetin beta bei urämischen Patienten führte die verzögerte Aufnahme aus dem Gewebe zu einem plateauartigen Verlauf der Serumkonzentration. Maximale Konzentrationen wurden im Mittel nach 12 bis 28 Stunden erreicht. Die terminale Halbwertszeit ist länger als nach intravenöser Gabe und beträgt durchschnittlich 13 bis 28 Stunden.

Die Bioverfügbarkeit von Epoetin beta nach subkutaner Gabe liegt zwischen 23 und 42 % im Vergleich zur intravenösen Gabe.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktionstoxizität und Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Eine an Mäusen durchgeführte Karzinogenitätsstudie mit homologem Erythropoietin hat keine Hinweise auf ein proliferatives oder kanzerogenes Potenzial gegeben.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lyophilisat
Harnstoff,
Natriumchlorid,
Polysorbat 20,
Natriumdihydrogenphosphat,
Dinatriumhydrogenphosphat,
Calciumchlorid,
Glycin,
L-Leucin,
L-Isoleucin,
L-Threonin,
L-Glutaminsäure,
L-Phenylalanin.

Lösungsmittel
Benzylalkohol,
Benzalkoniumchlorid,
Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten (Inhalt der beiliegenden Lösungsmittelampulle), nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Die chemische und physikalische Anbruchstabilität der gebrauchsfertigen Lösung wurde für einen Monat bei 2 °C–8 °C belegt. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Lösung nach Anbruch für maximal einen Monat bei 2 °C–8 °C aufbewahrt werden. Andere Zeiten und Bedingungen für die Lagerung nach Herstellung einer gebrauchsfertigen Lösung liegen in der Verantwortung des Anwenders.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Im Rahmen der ambulanten Anwendung darf der Patient das Arzneimittel vor Auflösung einmalig für einen Zeitraum von bis zu 5 Tagen außerhalb des Kühlschranks bei Raumtemperatur (nicht über 25 °C) lagern. Die gebrauchsfertige Lösung nicht länger außerhalb des Kühlschranks stehen lassen, als dies für die Vorbereitung der Injektion notwendig ist.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Lyophilisat: Durchstechflasche (Glas Typ I) mit einem Stopfen (teflonisiertes Gummimaterial).

Lösungsmittel: 10 ml Ampulle (Glas Typ I).

Packungen mit 1 Durchstechflasche mit 50.000 IE Epoetin beta, 1 Ampulle mit 10 ml Lösungsmittel, 1 Auflöse- und Entnahmesystem, 1 Kanüle (21G2, Edelstahl) und 1 Einmalspritze (Polypropylen und Polyethylen).

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

NeoRecormon Multidose liegt in der Durchstechflasche als Lyophilisat zur Herstellung einer Injektionslösung vor. Dieses wird mit Hilfe des Auflöse- und Entnahmesystems mit dem Inhalt der beigefügten Lösungsmittel-Ampulle gelöst (Angaben zur Handhabung siehe unten). Es dürfen nur Lösungen injiziert werden, die klar oder leicht opaleszent, farblos und praktisch frei von sichtbaren Partikeln sind. Zur Injektion kein Glas-, sondern nur Kunststoffmaterial verwenden.

Dies ist ein Multidose-Präparat, aus dem mehrere Einzeldosen über einen Zeitraum von einem Monat nach Auflösen entnommen werden können. Um das Risiko einer Kontamination des Inhalts zu vermeiden, sollten jederzeit aseptische Bedingungen eingehalten (d. h. bei jeder Entnahme sind sterile Einmalspritzen und -kanülen zu verwenden) und die nachfolgenden Hinweise zur Handhabung streng befolgt werden. Vor jeder Entnahme ist der Gummiverschluss

des Entnahmesystems mit Alkohol zu desinfizieren, um eine Kontamination des Inhalts durch wiederholtes Einstechen der Kanülen zu verhindern.

Herstellung der NeoRecormon Multidose Lösung

(1) Nehmen Sie die Durchstechflasche mit der Trockensubstanz aus der Packung. Schreiben Sie das Auflöse- und das Verfallsdatum auf das Etikett (Verfallsdatum 1 Monat nach Auflösen).

(2) Entfernen Sie die Kunststoffkappe von der Durchstechflasche.

(3) Desinfizieren Sie den Gummistopfen mit Alkohol.

(4) Nehmen Sie das Auflöse- und Entnahmesystem (das einen sterilen Luftaustausch ermöglicht) aus dem Blister und entfernen Sie die Schutzkappe vom Einstechdorn.

(5) Setzen Sie das System auf die Durchstechflasche, der Schnappverschluss muss einrasten.

(6) Setzen Sie die grüne Kanüle auf die in der Packung enthaltene Spritze und entfernen Sie die Schutzkappe der Kanüle.

(7) Halten Sie die OPC-(One-point-cut) Ampulle mit dem blauen Punkt nach oben. Schütteln oder Klopfen Sie an die Ampulle, damit jegliche Flüssigkeit aus dem Ampullenspiß nach unten fließt. Brechen Sie den Ampullenspiß nach hinten ab. Ziehen Sie die gesamte Flüssigkeit in die Spritze auf. Desinfizieren Sie den Gummiverschluss des Systems mit Alkohol.

(8) Stechen Sie die Kanüle durch den Verschluss etwa 1 cm tief ein und injizieren Sie langsam das Lösungsmittel in die Durchstechflasche. Entfernen Sie die Spritze (mit der Kanüle) aus dem System.

(9) Schwenken Sie die Durchstechflasche leicht hin und her, bis sich das Lyophilisat gelöst hat. Nicht schütteln. Achten Sie darauf, dass die Lösung klar, farblos und praktisch frei von Partikeln ist. Setzen Sie die Schutzkappe oben auf das System.

(10) Vor und nach dem Auflösen muss NeoRecormon Multidose bei 2 °C–8 °C (Kühlschrank) aufbewahrt werden.

Vorbereitung der einzelnen Injektion

(1) Desinfizieren Sie den Gummiverschluss des Systems mit Alkohol vor jeder Entnahme.

(2) Setzen Sie eine 26 G Kanüle auf eine geeignete Einmalspritze (max. 1 ml).

(3) Entfernen Sie die Schutzkappe der Kanüle und stechen Sie die Kanüle durch den Gummiverschluss des Systems. Ziehen Sie NeoRecormon Lösung in die Spritze auf, entlüften Sie die Spritze in die Durchstechflasche und stellen Sie die Menge der NeoRecormon Lösung in der Spritze so ein, dass sie der verordneten Dosis entspricht. Entfernen Sie die Spritze (mit der Kanüle) aus dem System.

(4) Ersetzen Sie die Kanüle durch eine neue (die neue Kanüle sollte die gleiche Größe haben, die Sie üblicherweise zur Injektion benutzen).

(5) Entfernen Sie die Kanülschutzkappe und entfernen Sie sorgfältig die Luft aus der Kanüle, indem Sie die Spritze senkrecht nach oben halten und den Kolben leicht nach oben drücken, bis etwas Flüssigkeit aus der Kanülenspitze austritt.



Zur subkutanen Injektion reinigen Sie die Haut an der Injektionsstelle mit einem Alkoholtupfer. Bilden Sie mit Hilfe von Zeigefinger und Daumen eine Hautfalte. Halten Sie die Spritze in der Nähe der Kanüle fest und stechen Sie die Kanüle ruckartig in die Hautfalte. Injizieren Sie die NeoRecormon Lösung, ziehen Sie die Kanüle schnell heraus und drücken Sie einen trockenen sterilen Tupfer auf die Einstichstelle.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/97/031/019

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
16. Juli 1997

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 16. Juli 2007

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. PACKUNGSGRÖSSEN IN DEUTSCHLAND

1 Durchstechflasche N1

13. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Telefon (07624) 14-0
Telefax (07624) 1019

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt