1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

MIRCERA® 30 Mikrogramm/0,3 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze
MIRCERA® 50 Mikrogramm/0,3 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze
MIRCERA® 75 Mikrogramm/0,3 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze
MIRCERA® 100 Mikrogramm/0,3 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze
MIRCERA® 120 Mikrogramm/0,3 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze
MIRCERA® 150 Mikrogramm/0,3 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze
MIRCERA® 200 Mikrogramm/0,3 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze
MIRCERA® 250 Mikrogramm/0,3 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze
MIRCERA® 360 Mikrogramm/0,6 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

MIRCERA 30 Mikrogramm/0,3 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze
Eine Fertigspritze enthält 30 Mikrogramm Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta* in einer Konzentration von 100 Mikrogramm/ml.
MIRCERA 50 Mikrogramm/0,3 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze
Eine Fertigspritze enthält 50 Mikrogramm Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta* in einer Konzentration von 167 Mikrogramm/ml.
MIRCERA 75 Mikrogramm/0,3 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze
Eine Fertigspritze enthält 75 Mikrogramm Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta* in einer Konzentration von 250 Mikrogramm/ml.
MIRCERA 100 Mikrogramm/0,3 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze
Eine Fertigspritze enthält 100 Mikrogramm Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta* in einer Konzentration von 333 Mikrogramm/ml.
MIRCERA 120 Mikrogramm/0,3 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze
Eine Fertigspritze enthält 120 Mikrogramm Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta* in einer Konzentration von 400 Mikrogramm/ml.
MIRCERA 150 Mikrogramm/0,3 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze
Eine Fertigspritze enthält 150 Mikrogramm Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta* in einer Konzentration von 500 Mikrogramm/ml.
MIRCERA 200 Mikrogramm/0,3 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze
Eine Fertigspritze enthält 200 Mikrogramm Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta* in einer Konzentration von 667 Mikrogramm/ml.
MIRCERA 250 Mikrogramm/0,3 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze
Eine Fertigspritze enthält 250 Mikrogramm Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta* in einer Konzentration von 833 Mikrogramm/ml.
MIRCERA 360 Mikrogramm/0,6 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze
Eine Fertigspritze enthält 360 Mikrogramm Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta* in einer Konzentration von 600 Mikrogramm/ml.

Der Gehalt gibt die Menge des Proteinanteils des Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta Moleküls ohne Berücksichtigung der Glykosylierung an.

*Protein wird in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters mittels rekombinanter Desoxyribonukleinsäure(DNA)-Technologie hergestellt und kovalent gebunden an ein lineares Methoxy-Polyethylenglycol (PEG).

Die Wirkstärke von Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta sollte nicht mit einem anderen pegylierten oder nicht pegylierten Protein derselben therapeutischen Klasse verglichen werden. Weitere Informationen siehe Abschnitt 5.1.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung in einer Fertigspritze.
Die Lösung ist klar und farblos bis leicht gelblich.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung der symptomatischen Anämie bei erwachsenen Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (CKD) (siehe Abschnitt 5.1).

Zur Behandlung der symptomatischen Anämie bei pädiatrischen Patienten im Alter von 3 Monaten bis unter 18 Jahren mit chronischer Nierenerkrankung (CKD), die von einer anderen Erythropoese-stimulierenden Substanz (EPO) umgestellt werden, nachdem ihr Hämoglobinspiegel mit der vorherigen EPO stabilisiert wurde (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Eine Behandlung muss unter Aufsicht eines in der Behandlung von Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion erfahrenen Arztes eingeleitet werden.

Dosierung

Behandlung der symptomatischen Anämie bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung
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 Behandlung sollte entweder subkutan oder intravenös verabreicht werden, um das Hämoglobin auf nicht mehr als 12 g/dl (7,45 mmol/l) zu erhöhen. Eine subkutane Anwendung ist bei Patienten zu bevorzugen, die keine Hämodialyse erhalten, um die Punktion peripherer Venen zu vermeiden.

Aufgrund intraindividueller 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 (6,21 mmol/l) bis 12 g/dl (7,45 mmol/l) behandelt werden. Ein anhaltender Hämoglobinspiegel von mehr als 12 g/dl (7,45 mmol/l) sollte vermieden werden. Eine Anleitung für eine entsprechende Dosisanpassung bei Überschreiten der Hämoglobinwerte von 12 g/dl (7,45 mmol/l) ist nachstehend beschrieben.

Bei erwachsenen Patienten sollte ein Anstieg des Hämoglobins um mehr als 2 g/dl (1,24 mmol/l) und bei pädiatrischen Patienten um mehr als 1 g/dl (0,62 mmol/l) innerhalb von vier Wochen vermieden werden. In einem solchen Fall muss die Dosis den Vorgaben entsprechend angepasst werden.

Die Patienten sollten engmaschig überwacht werden, um sicherzustellen, dass die niedrigste zugelassene wirksame Dosis der Behandlung 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 Behandlungsdosis bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz. Bei Patienten mit schlechtem Hämoglobin-Ansprechen auf die Behandlung sollten alternative Ursachen für das schlechte Ansprechen in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Es wird empfohlen, den Hämoglobinwert bis zur Stabilisierung alle zwei Wochen und anschließend in regelmäßigen Abständen zu kontrollieren (siehe Abschnitt 4.4).

Erwachsene Patienten, die aktuell nicht mit einer Erythropoese-stimulierenden Substanz (EPO) behandelt werden:
Um den Hämoglobinwert auf über 10 g/dl (6,21 mmol/l) anzuheben, beträgt die empfohlene Anfangsdosis bei nicht dialysierten Patienten 1,2 Mikrogramm/kg Körpergewicht, die einmal im Monat als einzelne subkutane Injektion angewendet wird.

Alternativ kann eine Anfangsdosis von 0,6 Mikrogramm/kg Körpergewicht einmal alle zwei Wochen als einzelne intravenöse oder subkutane Injektion bei Dialysepatienten oder nicht dialysierten Patienten angewendet werden.

Die Dosis kann um etwa 25 % der vorherigen Dosis erhöht werden, wenn der Hämoglobinwert innerhalb von einem Monat um weniger als 1,0 g/dl (0,621 mmol/l) ansteigt. In monatlichen Intervallen können weitere Dosissteigerungen von etwa 25 % erfolgen, bis der individuelle Zielwert des Hämoglobins erreicht ist.

Wenn der Hämoglobinwert innerhalb eines Monats um mehr als 2 g/dl (1,24 mmol/l) ansteigt oder wenn der Hämoglobinwert ansteigt und sich dem Wert 12 g/dl (7,45 mmol/l) nähert, muss die Dosis um etwa 25 % reduziert werden. Wenn der Hämoglobinspiegel weiter ansteigt, sollte die Therapie unterbrochen werden bis der Hämoglobinspiegel beginnt abzufallen. An diesem Punkt sollte die Therapie mit einer Dosis, die etwa 25 % unter der zuletzt angewendeten Dosis liegt, fortgesetzt werden. Nach Unterbrechung der Anwendung ist ein Hämoglobinabfall von etwa 0,35 g/dl (0,22 mmol/l) in der Woche zu erwarten. Dosisanpassungen sollten nicht häufiger als einmal monatlich vorgenommen werden.

Patienten mit einer Hämoglobinkonzentration von über 10 g/dl (6,21 mmol/l), die einmal alle zwei Wochen behandelt werden, können Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta einmal monatlich mit der doppelten Dosis der vorherigen zweiwöchentlichen Dosis erhalten.

Erwachsene Patienten, die aktuell mit einer EPO behandelt werden:
Patienten, die aktuell mit einer EPO behandelt werden, können auf Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta einmal monatlich als einzelne intravenöse oder subkutane Injektion umgestellt werden. Die Anfangsdosis von Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta basiert auf der Berechnung der vorherigen wöchentlichen Dosis von Darbepoetin alfa oder Epoetin zum Zeitpunkt der Substitution, wie in Tabelle 1 dargestellt. Mit der ersten Injektion sollte bei der nächsten geplanten Gabe des vorher angewendeten Darbepoetin alfa oder Epoetin begonnen werden.

Tabelle 1: Anfangsdosierungen von Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta für erwachsene Patienten, die aktuell eine EPO erhalten

Vorher wöchentlich intravenös oder subkutan angewendete Dosis von Darbepoetin alfa (Mikrogramm/Woche)	Vorher wöchentlich intravenös oder subkutan angewendete Dosis von Epoetin (IE/Woche)	Monatlich intravenös oder subkutan angewendete Dosis von Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta (Mikrogramm einmal monatlich)
< 40	< 8 000	120
40 - 80	8 000 – 16 000	200
> 80	> 16 000	360

Ist zur Aufrechterhaltung der angestrebten Hämoglobinkonzentration von über 10 g/dl (6,21 mmol/l) eine Dosisanpassung erforderlich, kann die monatliche Dosis um etwa 25 % erhöht werden.

Wenn der Hämoglobinwert innerhalb eines Monats um mehr als 2 g/dl (1,24 mmol/l) ansteigt oder wenn der Hämoglobinwert ansteigt und sich dem Wert 12 g/dl (7,45 mmol/l) nähert, muss die Dosis um etwa 25 % reduziert werden. Wenn der Hämoglobinspiegel weiter ansteigt, sollte die Therapie unterbrochen werden bis der Hämoglobinspiegel beginnt abzufallen. An diesem Punkt sollte die Therapie mit einer Dosis, die etwa 25 % unter der zuletzt angewendeten Dosis liegt, fortgesetzt werden. Nach der Unterbrechung der Anwendung ist ein Hämoglobinabfall von etwa 0,35 g/dl (0,22 mmol/l) in der Woche zu erwarten. Dosisanpassungen sollten nicht häufiger als einmal monatlich vorgenommen werden.

Da die Behandlungserfahrung bei Patienten mit Peritonealdialyse begrenzt ist, wird bei diesen Patienten eine regelmäßige Hämoglobinüberwachung und eine strenge Beachtung der Anleitung zur Dosisanpassung empfohlen.

Pädiatrische Patienten im Alter von 3 Monaten bis unter 18 Jahren, die aktuell mit einer EPO behandelt werden:
Pädiatrische Patienten, deren Hämoglobinspiegel durch die Behandlung mit einer EPO stabilisiert wurde, können auf Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta, angewendet einmal alle 4 Wochen als intravenöse oder subkutane Injektion, unter Beibehaltung des bisherigen Verabreichungsweges, umgestellt werden. Die Anfangsdosis von Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta wird auf Grundlage der gesamten wöchentlichen EPO-Dosis zum Zeitpunkt der Umstellung berechnet (Tabelle 2).

Tabelle 2: Anfangsdosen von Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta für pädiatrische Patienten im Alter von 3 Monaten bis < 18 Jahren, die aktuell eine EPO erhalten

Bisherige wöchentliche Dosis Darbepoetin-alfa (Mikrogramm/Woche)	Bisherige wöchentliche Dosis Epoetin (IE/Woche)	4-wöchentliche Dosis Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta (Mikrogramm)
9 - < 12	2 000 - < 2 700	30
12 - < 15	2 700 - < 3 500	50
15 - < 24	3 500 - < 5 500	75
24 - < 30	5 500 - < 6 500	100
30 - < 35	6 500 - < 8 000	120
35 - < 47	8 000 - < 10 000	150
47 - < 60	10 000 - < 13 000	200
60 - < 90	13 000 - < 20 000	250
≥ 90	≥ 20 000	360

Fertigspritzen sind nicht für die Verabreichung von Teildosen vorgesehen. Aufgrund der verfügbaren Stärken der Fertigspritzen sind pädiatrische Patienten mit einer EPO-Dosis von < 9 Mikrogramm/Woche (Darbepoetin alfa) oder Epoetin < 2 000 IE/Woche nicht auf Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta umzustellen.

Wenn eine Dosisanpassung erforderlich ist, um die Ziel-Hämoglobinkonzentration über 10 g/dl zu halten, kann die vierwöchentliche Dosis um etwa 25 % angepasst werden.

Wenn der Hämoglobinanstieg über 4 Wochen höher als 1 g/dl (0,62 mmol/l) ist oder der Hämoglobinspiegel ansteigt und sich 12 g/dl (7,45 mmol/l) nähert, ist die Dosis von Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta um etwa 25 % zu reduzieren.

Wenn der Hämoglobinspiegel nach der Dosisreduktion weiter ansteigt, ist die Therapie zu unterbrechen, bis der Hämoglobinspiegel zu sinken beginnt. Zu diesem Zeitpunkt ist die Therapie mit einer Dosis wieder aufzunehmen, die etwa 25 % unter der zuvor verabreichten Dosis liegt.

Dosisanpassungen sind maximal einmal alle 4 Wochen vozunehmen.

Therapieunterbrechung
Die Behandlung ist in der Regel eine Langzeittherapie. Sie kann jedoch, falls erforderlich, jederzeit unterbrochen werden.

Versäumte Anwendung
Falls eine Behandlungsdosis versäumt wurde, muss die versäumte Dosis sobald wie möglich nachgeholt werden und die Behandlung muss wieder in der verordneten Dosierungsfrequenz aufgenommen werden.

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta bei Kindern im Alter von unter 3 Monaten ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Besondere Patientengruppen

Patienten mit Leberfunktionsstörungen
Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen sind Änderungen im Dosierungsschema weder bei der Anfangsdosis noch bei der Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten
In klinischen Studien waren 24 % der mit Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta behandelten Patienten im Alter zwischen 65 und 74 Jahren, während 20 % 75 Jahre oder älter waren. Bei Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Art der Anwendung
Die Behandlung sollte entweder subkutan oder intravenös angewendet werden. Es kann subkutan in Bauch, Arm oder Oberschenkel injiziert werden. Alle drei Injektionsstellen sind gleichermaßen geeignet. Für Anweisungen zur Verabreichung des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta in anderen Indikationen, einschließlich Anämie bei Krebspatienten, ist nicht nachgewiesen.
Vorsicht ist geboten bei der Steigerung der Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta Dosis bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, da hohe kumulative Epoetin-Dosen mit einem erhöhten Risiko für Mortalität, schwerwiegende kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Ereignisse einhergehen können. Bei Patienten mit schlechtem Hämoglobin-Ansprechen auf Epoetine sollten alternative Ursachen für das schlechte Ansprechen in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

Kinder und Jugendliche

Pädiatrische Patienten, insbesondere Kinder unter 1 Jahr, sind sorgfältig zu untersuchen, bevor sie von einer anderen EPO-Behandlung umgestellt werden und der Hämoglobinspiegel muss vor der Umstellung stabilisiert worden sein. Nach der Umstellung auf eine andere EPO wird empfohlen, die Hämoglobinwerte alle 4 Wochen zu kontrollieren.

Wenn die aktuelle EPO-Dosis < 9 Mikrogramm/Woche Darbepoetin alfa oder < 2 000 IE/Woche Epoetin beträgt, ist der Patient nicht auf Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta umzustellen, da die niedrigste verfügbare Dosis der Fertigspritze 30 Mikrogramm beträgt. Die Verabreichung von Teildosen mit Fertigspritzen wird nicht empfohlen.

Eisensubstitution wird bei allen Patienten mit Serumferritinwerten unter 100 Mikrogramm/l oder mit einer Transferrinsättigung unter 20 % empfohlen. Um eine effektive Erythropoese sicherzustellen, muss der Eisenstatus bei allen Patienten vor und während der Behandlung bestimmt werden.

Bei fehlendem Ansprechen auf die Behandlung sollte sofort eine Suche nach den Ursachen erfolgen. Ein Mangel an Eisen, Folsäure oder Vitamin B_{12} vermindert die Wirkung von EPOs und sollte deshalb korrigiert werden. Interkurrente Infektionen, entzündliche oder traumatische Episoden, okkulter Blutverlust, Hämolyse, schwere Aluminiumtoxizität, zugrunde liegende hämatologische Erkrankungen oder Knochenmarkfibrose können auch das erythropoetische Ansprechen beeinträchtigen. Eine Retikulozytenzählung sollte als Teil der Evaluierung in Betracht gezogen werden. Wenn alle genannten Umstände ausgeschlossen werden können und bei dem Patienten ein plötzlicher Abfall des Hämoglobins in Verbindung mit einer Retikulozytopenie und Antikörpern gegen Erythropoetin (AEAB, *anti-erythropoietin antibodies*) auftritt, sollte eine Untersuchung des Knochenmarks zur Feststellung einer Erythroblastopenie (PRCA, *Pure Red Cell Aplasia*) in Betracht gezogen werden. Wird eine PRCA diagnostiziert, muss die Behandlung abgebrochen werden, und die Patienten dürfen nicht auf eine andere EPO umgestellt werden.

Erythroblastopenien (*Pure Red Cell Aplasia*), die durch Anti-Erythropoetin Antikörper ausgelöst wurden, wurden in Zusammenhang mit allen EPOs, einschließlich Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta, berichtet. Es hat sich gezeigt, dass diese Antikörper mit allen EPOs kreuzreagieren. Daher dürfen Patienten, bei denen Antikörper gegen Erythropoetin vermutet werden oder bestätigt wurden, nicht auf Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta 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 Erythropoetin veranlassen. Es wurde über Fälle berichtet bei Patienten mit Hepatitis C, die mit Interferon und Ribavirin behandelt wurden, wenn begleitend Epoetine angewendet wurden. Epoetine sind nicht zugelassen für die Behandlung einer Anämie in Verbindung mit Hepatitis C.

Blutdrucküberwachung: Wie bei anderen EPOs kann der Blutdruck während der Therapie mit Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta ansteigen. Der Blutdruck muss daher bei allen Patienten vor, zu Beginn und während der Therapie mit Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta sorgfältig überwacht werden. Ist der Blutdruck durch eine medikamentöse Therapie oder diätetische Maßnahmen nur schwer zu kontrollieren, muss die Dosis reduziert oder die Anwendung unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Es wurde über schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen (SCARs), einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und Epidermolysis acuta toxica (TEN, *toxic epidermal necrolysis*), 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 Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta unverzüglich beendet und eine alternative Behandlung in Betracht gezogen werden. Wenn ein Patient aufgrund der Anwendung von Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta eine schwere Hautreaktion, wie SJS oder TEN, entwickelt, darf bei dem Patienten die Behandlung mit einer EPO zu keinem Zeitpunkt erneut begonnen werden.

Hämoglobinkonzentration: Bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung sollte in der Erhaltungsphase die Hämoglobinkonzentration die in Abschnitt 4.2 empfohlene Obergrenze der angestrebten Hämoglobinkonzentration nicht überschreiten. In klinischen Studien wurden ein erhöhtes Sterberisiko, ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse, darunter Thrombose, oder zerebrovaskuläre Ereignisse einschließlich Schlaganfall beobachtet, wenn EPOs verabreicht wurden, um ein Hämoglobin von mehr als 12 g/dl (7,5 mmol/l) zu erzielen (siehe Abschnitt 4.8).
Kontrollierte klinische Studien haben keinen signifikanten 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.

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Behandlung bei Patienten mit Hämoglobinopathien, Anfallsleiden, Blutungen oder kürzlich aufgetretenen Blutungen, die Transfusionen erfordern, oder Thrombozytenkonzentrationen von mehr als 500 x 10^9/l wurden nicht untersucht. Deshalb ist bei diesen Patienten Vorsicht geboten.

Wirkung auf das Tumorwachstum: Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta ist wie andere EPOs ein Wachstumsfaktor, der primär die Bildung der Erythrozyten stimuliert. Erythropoetin-Rezeptoren können auf der Oberfläche verschiedener Tumorzellen exprimiert werden. Wie bei allen Wachstumsfaktoren bestehen daher Bedenken, dass EPOs das Wachstum jeder Art von maligner Erkrankung anregen könnten. In zwei kontrollierten klinischen Studien, in denen Epoetine bei Patienten mit verschiedenen Krebserkrankungen einschließlich Kopf- und Hals-Tumoren und Mammakarzinom angewendet wurden, zeigte sich eine ungeklärte erhöhte Mortalität.

Missbrauch von Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta durch gesunde Personen kann zu einem exzessiven Anstieg des Hämoglobins führen, der mit lebensbedrohlichen kardiovaskulären Komplikationen einhergehen kann.

Rückverfolgbarkeit
Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Es gibt keinen Hinweis, dass Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta den Metabolismus anderer Arzneimittel verändert.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Es liegen keine Daten für die Verwendung von Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta bei Schwangeren vor.
Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen, aber weisen auf eine Substanzklassen-bezogene reversible Abnahme des fetalen Gewichts hin (siehe Abschnitt 5.3). Bei der Anwendung in der Schwangerschaft ist Vorsicht geboten.

Stillzeit
Es ist nicht bekannt, ob Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta in die menschliche Muttermilch übergeht. Eine Tierstudie zeigte die Sekretion von Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta in die Muttermilch. Bei der Entscheidung, entweder das Stillen fortzusetzen oder abzubrechen oder die Therapie mit Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta fortzusetzen oder abzubrechen, sind der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen der Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta-Therapie für die Frau abzuwägen.

Fertilität
Tierexperimentelle Studien ergaben keinen Hinweis auf eine Beeinträchtigung der Fertilität (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

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

Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

(a) Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheitsdatenbank aus klinischen Studien umfasste 3 042 erwachsene CKD-Patienten, darunter 1 939 erwachsene Patienten, die mit Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta und 1 103, die mit einer anderen EPO behandelt wurden. Bei etwa 6 % der mit

Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta behandelten erwachsenen Patienten sind Nebenwirkungen zu erwarten. Die am häufigsten berichtete Nebenwirkung war Hypertonie (häufig).

(b) Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen in Tabelle 3 sind nach Häufigkeit und Systemorganklassen gemäß MedDRA-Konvention aufgelistet und die Häufigkeitskategorien sind entsprechend der folgenden Konvention 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).

Tabelle 3: Nebenwirkungen in Zusammenhang mit der Therapie mit Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta bei erwachsenen CKD-Patienten. Nebenwirkungen, die nur nach der Markteinführung beobachtet wurden, sind mit einem * markiert.

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Gelegentlich	Thrombozytopenie*
	Nicht bekannt	Erythroblastopenie (*Pure Red Cell Aplasia*)*
Erkrankungen des Immunsystems	Selten	Überempfindlichkeit
	Nicht bekannt	Anaphylaktische Reaktion*
Erkrankungen des Nervensystems	Gelegentlich	Kopfschmerzen
	Selten	Hypertensionsenzephalopathie
Gefäßerkrankungen	Häufig	Hypertonie
	Gelegentlich	Thrombose*
	Selten	Hitzewallung
	Selten	Lungenembolie*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Selten	Ausschlag makulo-papulös
	Nicht bekannt	Stevens-Johnson-Syndrom/Epidermolysis acuta toxica*
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Gelegentlich	Thrombose an der Stelle eines Gefäßzugangs

(c) Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Erwachsene Patienten

Fälle von Thrombozytopenie wurden nach der Markteinführung berichtet. In den klinischen Studien wurde eine leichte Abnahme der Thrombozytenzahl beobachtet, die aber innerhalb des Normbereichs blieb.
Thrombozytenzahlen unter 100 x 10^9/l wurden bei 7 % der mit Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta behandelten erwachsenen Patienten und bei 4 % der mit anderen EPOs behandelten erwachsenen Patienten beobachtet. In einer Sicherheitsstudie nach der Zulassung mit Langzeit-Behandlungsexposition von bis zu 8,4 Jahren, wurden bei 2,1 % der erwachsenen Patienten aus der Gruppe mit Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta und bei 2,4 % der erwachsenen Patienten aus der EPO-Gruppe Thrombozytenzahlen von unter 100 x 10^9/l zu Behandlungsbeginn beobachtet. Während der Studie wurden bei 1,5 % bis 3,0 % der mit Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta behandelten erwachsenen Patienten und bei 1,6 % bis 2,5 % der mit anderen EPOs behandelten erwachsenen Patienten Thrombozytenzahlen von unter 100 x 10^9/l jährlich beobachtet.

Daten aus einer kontrollierten klinischen Studie mit Epoetin alfa oder Darbepoetin alfa haben das Auftreten eines Schlaganfalls als häufig beschrieben. Eine Sicherheitsstudie nach der Zulassung zeigte eine vergleichbare Inzidenz von Schlaganfällen zwischen Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta (6,3 %) und der Referenzgruppe mit EPOs (Epoetin alfa, Darbepoetin alfa und Epoetin beta) (7 %).

Wie bei anderen EPOs wurden nach der Markteinführung Fälle von Thrombose, einschließlich Lungenembolie, berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Neutralisierende Anti-Erythropoetin Antikörper-vermittelte Erythroblastopenie (PRCA, *Pure Red Cell Aplasia*) wurde berichtet, Häufigkeit unbekannt. Wird die Diagnose einer PRCA gestellt, muss die Behandlung mit Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta abgebrochen werden. Die betreffenden Patienten dürfen nicht auf ein anderes rekombinantes erythropoetisches Protein umgestellt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Pädiatrische Patienten

In den beiden pädiatrischen Studien umfasste die untersuchte pädiatrische Population insgesamt 104 Patienten, von denen 12 unter 5 Jahre, 36 zwischen 5 und 11 Jahre und 56 zwischen 12 und 17 Jahre alt waren. Bei den in diese beiden Studien eingeschlossenen pädiatrischen Patienten war das Sicherheitsprofil von Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta insgesamt vergleichbar mit dem bei Erwachsenen, wobei die geringe Patientenexposition in diesen Studien zugrunde gelegt wurde (siehe Abschnitt 5.1).

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

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn
Website: http://www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta hat eine große therapeutische Breite. Bei der Einleitung der Therapie ist die individuelle Ansprechbarkeit zu berücksichtigen. Eine Überdosierung kann zu Manifestationen einer verstärkten pharmakodynamischen Wirkung führen, wie z. B. zu einer exzessiven Erythropoese. Bei stark überhöhten Hämoglobinwerten sollte die Behandlung mit Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta vorübergehend unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.2). Falls klinisch indiziert, kann eine Phlebotomie vorgenommen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Antianämika, ATC-Code: B03XA03

Wirkmechanismus
Durch Interaktion mit den Erythropoietin-Rezeptoren auf den Vorläuferzellen im Knochenmark stimuliert Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta die Erythropoese. Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta, der Wirkstoff von MIRCERA, ist ein kontinuierlicher Erythropoetin-Rezeptoraktivator, der im Unterschied zu Erythropoetin auf Rezeptorebene eine andersartige Aktivität zeigt. Diese ist gekennzeichnet durch eine langsamere Assoziation zum und eine schnellere Dissoziation vom Rezeptor, eine verringerte spezifische Aktivität *in vitro* und eine größere Aktivität *in vivo* sowie durch eine verlängerte Halbwertszeit. Das durchschnittliche Molekulargewicht beträgt etwa 60 kDa, wobei der Proteinanteil zusammen mit dem Kohlenhydratanteil etwa 30 kDa ausmacht.

Pharmakodynamische Wirkungen
Das natürliche Hormon Erythropoetin wird als primärer Wachstumsfaktor für die Erythrozytenentwicklung in der Niere gebildet und als Reaktion auf eine Hypoxie in den Blutstrom freigesetzt. Als Reaktion auf die Hypoxie interagiert das natürliche Hormon Erythropoetin mit den Vorläuferzellen der Erythrozyten, um die Erythrozytenproduktion zu erhöhen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Erwachsene Patienten

Daten aus Korrekturstudien mit Patienten, die einmal alle zwei Wochen und einmal alle vier Wochen behandelt werden, zeigen, dass die Ansprechraten, bezogen auf den Hämoglobinwert in der Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta-Gruppe, am Ende der Korrekturphase hoch waren und vergleichbar mit den Ansprechraten von Patienten im Vergleichsarm. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen betrug 43 Tage im Studienarm mit Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta und 29 Tage im Vergleichsarm, mit Anstiegen des Hämoglobins innerhalb der ersten 6 Wochen von 0,2 g/dl/Woche bzw. 0,3 g/dl/Woche.

Vier randomisierte kontrollierte Studien wurden bei Dialysepatienten durchgeführt, die mit Darbepoetin alfa oder Epoetin zum Zeitpunkt des Einschlusses behandelt wurden. Die Patienten erhielten zum Erhalt stabiler Hämoglobinkonzentrationen randomisiert entweder weiterhin ihre Therapie wie zum Zeitpunkt des Einschlusses oder wurden auf Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta umgestellt. Während der Beurteilungsphase (Woche 29 - 36) waren die mittlere und mediane Hämoglobinkonzentration bei den mit Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta behandelten Patienten praktisch identisch mit ihrem Hämoglobinausgangswert.

In einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie mit 4 038 Patienten mit CNV 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 EPOs 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 EPO-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).

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

Das Überleben und die Tumorprogression wurden in fünf großen kontrollierten Studien, darunter vier doppelblinden, placebokontrollierten Studien und einer offenen Studie, an insgesamt 2 833 Patienten untersucht. In zwei Studien wurden Patienten eingeschlossen, die eine Chemotherapie erhielten. In zwei Studien wurde eine Hämoglobinkonzentration 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 humanen Erythropoetin behandelt wurden, und der Kontrollgruppe. In den vier placebokontrollierten 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 assoziiert mit verschiedenen häufigen Krebsarten, die rekombinantes humanes Erythropoetin erhielten, im Vergleich zur Kontrollgruppe. Das Ergebnis des Gesamtüberlebens in den Studien konnte nicht hinreichend durch Unterschiede bei der Inzidenz von Thrombose und damit verbundenen Komplikationen zwischen Patienten, die rekombinantes humanes Erythropoetin erhielten, und Patienten der Kontrollgruppe erklärt werden.

Eine Datenanalyse auf Patientenebene wurde ebenfalls für mehr als 13 900 Krebspatienten (unter Chemo-, Radio-, Chemoradiotherapie oder ohne Therapie) durchgeführt, die an 53 kontrollierten klinischen Studien mit verschiedenen Epoetinen teilgenommen haben. Eine Metaanalyse der Daten zum Gesamtüberleben ergab einen Schätzwert 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 Erythropoetinen behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4). Es wurden keine mit Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta behandelten Patienten in diese Datenanalyse eingeschlossen.
Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta ist nicht zugelassen für die Behandlung von Patienten mit Chemotherapie-induzierter Anämie (siehe Abschnitt 4.1 und 4.4).

Pädiatrische Patienten

Bei pädiatrischen Patienten wurden zwei Studien durchgeführt. Eine Studie mit intravenöser Anwendung (i.v.) und eine Studie mit subkutaner Anwendung (s.c.) von Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta.

Die Studie mit i.v.-Anwendung war eine offene, einarmige, multizentrische Dosisfindungsstudie mit multiplen Dosen der Phase II (NH19707), die bei 64 pädiatrischen dialysierten CKD-Patienten (im Alter von 5 bis 17 Jahren) durchgeführt wurde. Dabei wurden zwei Umrechnungsfaktoren (Gruppe 1 und Gruppe 2) untersucht, um von einer Erhaltungstherapie mit intravenös angewendeten Epoetin alfa/beta oder Darbepoetin alfa auf Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta umzustellen, das über einen Zeitraum von 20 Wochen einmal alle 4 Wochen intravenös angewendet wurde. Die Wirksamkeit wurde anhand der Veränderung der Hämoglobinkonzentration (g/dl) zwischen dem Ausgangswert und dem Auswertungszeitraum beurteilt. Die bereinigte mittlere Veränderung des Hämoglobinwerts vom Ausgangswert bis zum Bewertungszeitraum betrug in Gruppe 1 -0,74 g/dl [95-%-KI: -1,32 bis -0,16] und in Gruppe 2 -0,09 g/dl [95-%-KI:-0,45 bis 0,26]. 58 % bzw. 75 % der Patienten hielten die Hämoglobinwerte innerhalb von ± 1 g/dl des Ausgangswertes und 75 % bzw. 81 % innerhalb von 10 – 12 g/dl in Gruppe 1 bzw. Gruppe 2 aufrecht. Subgruppenanalysen nach Altersgruppen (5 – 11 Jahre und 12 – 17 Jahre) stimmten mit den Beobachtungen in der Gesamtbevölkerung überein. Patienten, die die 20-wöchige Hauptbehandlung abgeschlossen und die Hämoglobinwerte adäquat aufrechterhalten hatten, konnten an einer optionalen 52-wöchigen Verlängerungsphase zur Überprüfung der Sicherheit mit denselben Dosierungsintervallen teilnehmen.

Die Studie mit s.c.-Anwendung war eine zweite offene, einarmige, multizentrische Dosisfindungsstudie der Phase II (NH19708), die bei 40 pädiatrischen dialysierten oder bisher nicht dialysierten CKD-Patienten (im Alter von 3 Monaten bis 17 Jahren) durchgeführt wurde, um den in Gruppe 2 der Studie mit intravenöser Anwendung verwendeten Umrechnungsfaktor zu evaluieren, um von der Erhaltungstherapie mit subkutan angewendetem Epoetin alfa/beta oder Darboepoetin alfa auf Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta umzustellen, das über einen Zeitraum von 20 Wochen einmal alle 4 Wochen subkutan angewendet wurde. Auch in dieser Studie war der primäre Wirksamkeitsendpunkt die Veränderung der Hämoglobinkonzentration (g/dl) zwischen dem Ausgangswert und dem Auswertungszeitraum. Die mittlere Veränderung der Hämoglobinkonzentration während des Bewertungszeitraums betrug 0,48 g/dl [95-%-KI: 0,15 bis 0,82], was innerhalb der Äquivalenzgrenzen von - 1 bis +1 g/dl lag. Die Ergebnisse der mittleren Veränderung der Hämoglobinkonzentration nach Altersgruppe (< 5 Jahre, 5 – 11 Jahre, ≥ 12 Jahre) stimmten mit den Ergebnissen des primären Endpunkts während des Bewertungszeitraums überein. Patienten, die die 20-wöchige Hauptbehandlung abgeschlossen und die Hämoglobinwerte adäquat aufrechterhalten hatten, konnten an einer optionalen 24-wöchigen Verlängerungsphase zur Überprüfung der Sicherheit mit denselben Dosierungsintervallen teilnehmen.

In beiden Studien blieben die mittleren Hämoglobinwerte während des gesamten Auswertungszeitraums und der Verlängerung zur Überprüfung der Sicherheit bei der Mehrzahl der Patienten im Bereich von 10 bis 12 g/dl. Das in beiden Studien bei pädiatrischen Patienten beobachtete Sicherheitsprofil stimmte mit dem bei Erwachsenen überein (siehe Abschnitt 4.8).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Erwachsene Patienten

Die Pharmakokinetik von Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta wurde bei Probanden und bei anämischen dialysierten und nicht dialysierten CKD-Patienten untersucht.

Nach subkutaner Anwendung bei nicht dialysierten CKD-Patienten wurden die maximalen Serumspiegel von Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta 95 Stunden (medianer Wert) nach der Anwendung beobachtet. Die absolute Bioverfügbarkeit von Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta betrug nach subkutaner Gabe 54 %. Die beobachtete terminale Halbwertszeit betrug 142 Stunden bei nicht dialysierten CKD-Patienten.

Nach subkutaner Anwendung bei dialysierten CKD-Patienten wurden die maximalen Serumspiegel von Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta 72 Stunden (medianer Wert) nach der Anwendung beobachtet. Die absolute Bioverfügbarkeit von Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta betrug nach subkutaner Anwendung 62 %. Die beobachtete terminale Halbwertszeit betrug 139 Stunden bei dialysierten CKD-Patienten.

Nach intravenöser Anwendung bei dialysierten CKD-Patienten betrug die systemische Gesamtclearance 0,494 ml/h pro kg. Die Eliminationshalbwertszeit betrug nach intravenöser Anwendung von Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta 134 Stunden.

Ein Vergleich der vor und nach der Hämodialyse gemessenen Serumkonzentrationen von Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta bei 41 CKD-Patienten ergab keinen Einfluss der Hämodialyse auf die Pharmakokinetik dieses Arzneimittels.

Eine Analyse von 126 CKD-Patienten zeigte keinen Unterschied in der Pharmakokinetik zwischen dialysierten und nicht dialysierten Patienten.

In einer Einzeldosisstudie ergab sich nach intravenöser Anwendung von Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen eine ähnliche Pharmakokinetik wie bei gesunden Probanden (siehe Abschnitt 4.2).

Pädiatrische Patienten

Es wurde eine populationspharmakokinetische Analyse mit den Daten von 103 pädiatrischen Patienten im Alter von 6 Monaten bis 17 Jahren und einem Körpergewicht zwischen 7 und 90 kg und 524 erwachsenen Patienten durchgeführt. Die pädiatrischen Patienten erhielten Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta intravenös (alle unter Hämodialyse) oder subkutan (unter Peritonealdialyse, Hämodialyse oder noch nicht unter Dialyse). Es wurde festgestellt, dass die Clearance und das Verteilungsvolumen mit dem Körpergewicht und das Verteilungsvolumen auch mit dem Alter ansteigen. Die bei pädiatrischen Patienten beobachteten maximalen und minimalen Serumkonzentrationen von Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta, die nach Stabilisierung des Hämoglobinspiegels erhoben wurden, waren bei beiden Verabreichungsarten (intravenös und subkutan) vergleichbar mit den bei Erwachsenen beobachteten Werten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die präklinischen Daten, die auf den konventionellen Studien zur kardiovaskulären Sicherheitspharmakologie, zur Toxizität bei wiederholter Gabe und zur Reproduktionstoxizität basieren, lassen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.
Das kanzerogene Potenzial von Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta wurde nicht in Langzeitstudien an Tieren untersucht. Es induzierte *in vitro* keine proliferative Reaktion in nicht hämatologischen Tumorzelllinien. In einer 6-monatigen Toxizitätsstudie an Ratten wurden in nicht hämatologischen Geweben keine tumorbildenden oder unerwarteten mitogenen Reaktionen beobachtet. Darüber hinaus wurde bei Verwendung eines Panels menschlicher Gewebe die *In-vitro*-Bindung von Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta nur in den Zielzellen (Vorläuferzellen im Knochenmark) festgestellt.

Bei der Ratte wurde kein signifikanter Plazentatransfer von Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta beobachtet und Tierstudien zeigten keine schädigende Wirkung auf Trächtigkeit, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung. Es gab jedoch eine Substanzklassen-bezogene Abnahme des fetalen Gewichts und eine Abnahme beim postnatalen Körpergewicht der Nachkommen bei Dosen, die überhöhte pharmakodynamische Effekte bei den Muttertieren verursachen. Physische, kognitive oder sexuelle Entwicklungen der Nachkommen von Muttertieren, die während der Trächtigkeit und Laktationsperiode Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta erhalten hatten, waren nicht beeinträchtigt. Wurde Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta vor und während der Paarung subkutan bei männlichen und weiblichen Ratten angewendet, blieben Reproduktionsleistung, Fertilität und Parameter zur Spermienbeurteilung unbeeinflusst.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumdihydrogenphosphat 1 H_2O
Natriumsulfat
Mannitol (Ph.Eur.)
Methionin
Poloxamer 188
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank aufbewahren (2 °C – 8 °C).
Nicht einfrieren.
Die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Der Endverbraucher kann das Arzneimittel für einen einmaligen Zeitraum von einem Monat aus dem Kühlschrank nehmen und bei einer Raumtemperatur nicht über 30 °C lagern. Wenn das Arzneimittel aus dem Kühlschrank genommen wurde, muss es innerhalb dieses Zeitraums angewendet werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Fertigspritze (Glasart I) mit laminiertem Kolbenstopfen (Bromobutyl-Kautschuk) und Verschlusskappe auf der Spitze (Bromobutyl-Kautschuk) und eine Nadel 27G1/2.

Fertigspritzen mit 30, 50, 75, 100, 120, 150, 200 und 250 Mikrogramm enthalten 0,3 ml Lösung.
Fertigspritzen mit 360 Mikrogramm enthalten 0,6 ml Lösung.

Fertigspritzen mit 30, 50 und 75 Mikrogramm sind erhältlich in Packungsgrößen von 1 oder 3 Fertigspritze(n).

Fertigspritzen mit 100, 120, 150, 200, 250 und 360 Mikrogramm sind erhältlich in einer Packungsgröße von 1 Fertigspritze.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Fertigspritze ist gebrauchsfertig. Die sterile Fertigspritze enthält keine Konservierungsstoffe und darf nur zur einmaligen Injektion angewendet werden. Pro Fertigspritze darf nur eine Dosis angewendet werden. Fertigspritzen sind nicht für die Verabreichung von Teildosen vorgesehen. Es dürfen nur klare, farblose bis leicht gelbliche Lösungen injiziert werden, die keine sichtbaren Partikel enthalten.
Nicht schütteln.
Bringen Sie die Fertigspritze vor der Injektion auf Raumtemperatur.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Straße 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/07/400/008
EU/1/07/400/009
EU/1/07/400/010
EU/1/07/400/011
EU/1/07/400/012
EU/1/07/400/013
EU/1/07/400/017
EU/1/07/400/020
EU/1/07/400/021
EU/1/07/400/022
EU/1/07/400/023
EU/1/07/400/024

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 20. Juli 2007
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 15. Mai 2012

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

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

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