

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Aranesp® 10 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze.
 Aranesp® 20 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze.
 Aranesp® 30 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze.
 Aranesp® 40 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze.
 Aranesp® 50 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze.
 Aranesp® 60 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze.
 Aranesp® 80 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze.
 Aranesp® 100 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze.
 Aranesp® 130 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze.
 Aranesp® 150 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze.
 Aranesp® 300 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze.
 Aranesp® 500 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Aranesp 10 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze
 Jede Fertigspritze enthält 10 Mikrogramm Darbepoetin alfa in 0,4 ml (25 µg/ml).

Aranesp 20 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze
 Jede Fertigspritze enthält 20 Mikrogramm Darbepoetin alfa in 0,5 ml (40 µg/ml).

Aranesp 30 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze
 Jede Fertigspritze enthält 30 Mikrogramm Darbepoetin alfa in 0,3 ml (100 µg/ml).

Aranesp 40 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze
 Jede Fertigspritze enthält 40 Mikrogramm Darbepoetin alfa in 0,4 ml (100 µg/ml).

Aranesp 50 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze
 Jede Fertigspritze enthält 50 Mikrogramm Darbepoetin alfa in 0,5 ml (100 µg/ml).

Aranesp 60 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze
 Jede Fertigspritze enthält 60 Mikrogramm Darbepoetin alfa in 0,3 ml (200 µg/ml).

Aranesp 80 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze
 Jede Fertigspritze enthält 80 Mikrogramm Darbepoetin alfa in 0,4 ml (200 µg/ml).

Aranesp 100 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze
 Jede Fertigspritze enthält 100 Mikrogramm Darbepoetin alfa in 0,5 ml (200 µg/ml).

Aranesp 130 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze
 Jede Fertigspritze enthält 130 Mikrogramm Darbepoetin alfa in 0,65 ml (200 µg/ml).

Aranesp 150 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze
 Jede Fertigspritze enthält 150 Mikrogramm Darbepoetin alfa in 0,3 ml (500 µg/ml).

Aranesp 300 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze

Jede Fertigspritze enthält 300 Mikrogramm Darbepoetin alfa in 0,6 ml (500 µg/ml).

Aranesp 500 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze

Jede Fertigspritze enthält 500 Mikrogramm Darbepoetin alfa in 1 ml (500 µg/ml).

Darbepoetin alfa wird gentechnologisch mithilfe von Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters (CHO-K1) hergestellt.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektionszubereitung) in einer Fertigspritze.

Klare, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung der symptomatischen Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz (CNI) bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten (siehe Abschnitt 4.2).

Zur Behandlung der symptomatischen Anämie bei erwachsenen Tumorkranken mit nicht-myeloischen malignen Erkrankungen, die eine Chemotherapie erhalten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Aranesp sollte von Ärzten eingeleitet werden, die mit den oben genannten Indikationen Erfahrung haben.

Dosierung

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

Anämiesymptome und Folgeerscheinungen können mit Alter, Geschlecht und der gesamten Krankheitsbelastung variieren. Daher ist es notwendig, dass der Arzt den klinischen Verlauf und das Krankheitsbild individuell berücksichtigt. Aranesp sollte entweder subkutan oder intravenös angewendet werden, um den Hämoglobinwert auf maximal 12 g/dl (7,5 mmol/l) zu erhöhen. Die subkutane Anwendung ist bei Patienten, die keine Hämodialyse erhalten, zur Vermeidung der Punktion peripherer Venen vorzuziehen.

Patienten sollten engmaschig überwacht werden, um sicherzustellen, dass die niedrigste zugelassene wirksame Dosis von Aranesp angewendet wird, die eine adäquate Kontrolle der Anämiesymptome unter Beibehaltung einer Hämoglobinkonzentration unter oder bis zu 12 g/dl (7,5 mmol/l) ermöglicht. Vorsicht ist geboten bei der Steigerung der Aranesp-Dosis bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz. Bei Patienten mit schlechtem Hämoglobin-Ansprechen auf Aranesp sollten anderweitige Ursachen für das schlechte Ansprechen in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Durch intraindividuelle Variabilität können gelegentlich individuelle Hämoglobinwerte eines Patienten ober- oder unterhalb des

gewünschten Hämoglobinwertes beobachtet werden. Auf Hämoglobinwertschwankungen sollte über Dosisanpassungen reagiert werden, wobei der Bereich des Zielhämoglobinwertes von 10 g/dl (6,2 mmol/l) bis 12 g/dl (7,5 mmol/l) beachtet werden sollte. Ein anhaltender Hämoglobinwert über 12 g/dl (7,5 mmol/l) sollte vermieden werden. Eine geeignete Dosisanpassung für den Fall, dass Hämoglobinwerte über 12 g/dl (7,5 mmol/l) beobachtet werden, wird weiter unten beschrieben. Ein Anstieg des Hämoglobinwertes um mehr als 2 g/dl (1,25 mmol/l) innerhalb von vier Wochen ist zu vermeiden. Bei Auftreten eines solchen Anstiegs sind geeignete Dosisanpassungen – wie unten beschrieben – vorzunehmen.

Die Behandlung mit Aranesp besteht aus zwei Phasen, der Korrekturphase und der Erhaltungsphase. Die Anleitung erfolgt im Folgenden separat für erwachsene und pädiatrische Patienten.

Erwachsene Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

Korrekturphase:

Die Anfangsdosis liegt bei subkutaner oder intravenöser Anwendung bei 0,45 µg/kg Körpergewicht als einzelne Injektion einmal pro Woche. Alternativ kann bei nicht-dialysepflichtigen Patienten Aranesp subkutan auch als eine einzelne Injektion in folgenden Anfangsdosierungen angewendet werden: 0,75 µg/kg einmal alle zwei Wochen oder 1,5 µg/kg einmal monatlich. Steigt der Hämoglobinwert daraufhin nur unzureichend an (weniger als 1 g/dl [0,6 mmol/l] innerhalb von vier Wochen), ist die Dosis um ca. 25 % zu erhöhen. Eine Erhöhung der Dosis darf nicht öfter als einmal in vier Wochen vorgenommen werden.

Steigt der Hämoglobinwert innerhalb von vier Wochen um mehr als 2 g/dl (1,25 mmol/l), ist die Dosis um ca. 25 % zu reduzieren. Wenn der Hämoglobinwert 12 g/dl (7,5 mmol/l) überschreitet, sollte eine Dosisreduktion in Betracht gezogen werden. Wenn der Hämoglobinwert weiter ansteigt, sollte die Dosis um ca. 25 % gesenkt werden. Wenn nach einer Dosisreduktion der Hämoglobinwert weiter ansteigt, ist die Therapie so lange auszusetzen, bis der Hämoglobinwert zu sinken beginnt. Zu diesem Zeitpunkt sollte die Behandlung mit einer Dosis, die ca. 25 % unter der zuvor angewendeten Dosis liegt, wieder aufgenommen werden.

Der Hämoglobinwert ist jede Woche oder alle zwei Wochen zu überprüfen, bis er stabil ist. Danach kann der Hämoglobinwert in größeren Zeitintervallen bestimmt werden.

Erhaltungsphase:

Bei Dialysepatienten kann die Anwendung von Aranesp als einzelne Injektion einmal pro Woche oder einmal alle zwei Wochen fortgesetzt werden. Dialysepatienten, die von einer wöchentlichen Dosierung auf eine Aranesp-Dosierung alle zwei Wochen umgestellt werden, sollten zu Beginn eine Dosis erhalten, welche der doppelten Dosis der bisher angewendeten wöchentlichen Dosis entspricht.

Bei nicht-dialysepflichtigen Patienten kann die Anwendung von Aranesp als einzelne

Injektion einmal wöchentlich, einmal alle zwei Wochen oder einmal monatlich fortgesetzt werden. Bei Patienten, die einmal alle zwei Wochen mit Aranesp behandelt werden, kann Aranesp – nachdem die angestrebte Hämoglobinkonzentration erreicht worden ist – subkutan auch einmal monatlich angewendet werden. Die Anfangsdosis sollte hierbei der doppelten Dosis der zweiwöchentlichen Anwendung entsprechen.

Die Dosierung sollte so eingestellt werden, dass der angestrebte Hämoglobinwert aufrechterhalten wird.

Ist eine Dosisanpassung zur Aufrechterhaltung des gewünschten Hämoglobinwertes erforderlich, wird eine Anpassung der Dosis um ca. 25 % empfohlen.

Steigt der Hämoglobinwert innerhalb von vier Wochen um mehr als 2 g/dl (1,25 mmol/l), ist die Dosis je nach der Höhe des Anstiegs um ca. 25 % zu reduzieren. Wenn der Hämoglobinwert 12 g/dl (7,5 mmol/l) überschreitet, sollte eine Dosisreduktion in Betracht gezogen werden. Wenn der Hämoglobinwert weiter ansteigt, sollte die Dosis um ca. 25 % gesenkt werden. Wenn nach einer Dosisreduktion der Hämoglobinwert weiter ansteigt, ist die Therapie so lange auszusetzen, bis der Hämoglobinwert zu sinken beginnt. Zu diesem Zeitpunkt sollte die Behandlung mit einer Dosis, die ca. 25 % unter der zuvor angewendeten Dosis liegt, wieder aufgenommen werden.

Nach jeder Dosis- oder Behandlungsplananpassung ist der Hämoglobinwert wöchentlich bzw. alle zwei Wochen zu bestimmen. Änderungen der Dosierung sollten in der Erhaltungsphase der Behandlung nicht öfter als alle zwei Wochen vorgenommen werden.

Bei einer Änderung der Applikationsart muss weiterhin die gleiche Dosis wie bisher verwendet werden und der Hämoglobinwert wöchentlich bzw. alle zwei Wochen kontrolliert werden, sodass entsprechende Dosisanpassungen zur Erhaltung des gewünschten Hämoglobinwertes durchgeführt werden können.

Klinische Studien haben gezeigt, dass erwachsene Patienten, die r-HuEPO ein-, zwei- oder dreimal pro Woche erhalten, auf eine wöchentliche oder zweiwöchentliche Aranesp-Anwendung umgestellt werden können. Die wöchentliche Anfangsdosis von Aranesp ($\mu\text{g}/\text{Woche}$) kann bestimmt werden durch Division der wöchentlichen Gesamtdosis von r-HuEPO (I.E./Woche) durch 200. Die zweiwöchentliche Anfangsdosis von Aranesp ($\mu\text{g}/2$ Wochen) kann berechnet werden, indem man die kumulative Gesamtdosis von r-HuEPO, die über zwei Wochen angewendet wurde, durch 200 dividiert. Wegen individueller Schwankungsmöglichkeiten muss die Einstellung der optimalen therapeutischen Dosis bei jedem Patienten individuell erfolgen. Wird von r-HuEPO auf Aranesp umgestellt, sollte die gleiche Applikationsart gewählt werden und der Hämoglobinwert wöchentlich oder alle zwei Wochen kontrolliert werden.

Kinder und Jugendliche mit chronischer Niereninsuffizienz

Die Behandlung von Kindern und Jugendlichen, die jünger als 1 Jahr sind, wurde nicht in randomisierten klinischen Studien untersucht (siehe Abschnitt 5.1).

Korrekturphase:

Bei Patienten im Alter von ≥ 1 Jahr beträgt die Anfangsdosis bei subkutaner oder intravenöser Anwendung 0,45 $\mu\text{g}/\text{kg}$ Körpergewicht als einzelne Injektion einmal pro Woche. Bei nicht-dialysepflichtigen Patienten kann Aranesp subkutan auch in einer Anfangsdosis von 0,75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ Körpergewicht als einzelne Injektion einmal alle zwei Wochen gegeben werden. Steigt der Hämoglobinwert daraufhin nur unzureichend an (weniger als 1 g/dl [0,6 mmol/l] innerhalb von vier Wochen), ist die Dosis um ca. 25 % zu erhöhen. Eine Erhöhung der Dosis darf nicht öfter als einmal in vier Wochen vorgenommen werden.

Steigt der Hämoglobinwert innerhalb von vier Wochen um mehr als 2 g/dl (1,25 mmol/l), ist die Dosis je nach der Höhe des Anstiegs um ca. 25 % zu reduzieren. Wenn der Hämoglobinwert 12 g/dl (7,5 mmol/l) überschreitet, sollte eine Dosisreduktion in Betracht gezogen werden. Wenn der Hämoglobinwert weiter ansteigt, sollte die Dosis um ca. 25 % gesenkt werden. Wenn nach einer Dosisreduktion der Hämoglobinwert weiter ansteigt, ist die Therapie so lange auszusetzen, bis der Hämoglobinwert zu sinken beginnt. Zu diesem Zeitpunkt sollte die Behandlung mit einer Dosis, die ca. 25 % unter der zuvor angewendeten Dosis liegt, wieder aufgenommen werden.

Der Hämoglobinwert ist jede Woche oder alle zwei Wochen zu überprüfen, bis er stabil ist. Danach kann der Hämoglobinwert in größeren Zeitintervallen bestimmt werden.

Die Korrektur der Anämie bei Kindern und Jugendlichen bei einer Dosierungshäufigkeit von Aranesp einmal monatlich wurde nicht untersucht.

Erhaltungsphase:

Bei Kindern und Jugendlichen im Alter von ≥ 1 Jahr kann die Anwendung von Aranesp in der Erhaltungsphase als einzelne Injektion einmal pro Woche oder einmal alle zwei Wochen fortgesetzt werden. Patienten im Alter von < 6 Jahren haben möglicherweise einen höheren Dosisbedarf zur Erhaltung des Hämoglobinwertes als Patienten, die älter sind. Dialysepatienten, die von einer wöchentlichen Dosierung auf eine Aranesp-Dosierung alle zwei Wochen umgestellt werden, sollten zu Beginn eine Dosis erhalten, welche der doppelten Dosis der bisher angewendeten wöchentlichen Dosis entspricht.

Wenn die angestrebte Hämoglobinkonzentration mit der Anwendung alle zwei Wochen erreicht worden ist, kann Aranesp bei nicht-dialysepflichtigen Patienten ≥ 11 Jahre subkutan auch einmal monatlich angewendet werden. Die Dosis sollte hierbei der doppelten Dosis der zweiwöchentlichen Anwendung entsprechen.

Klinische Daten bei Kindern und Jugendlichen haben gezeigt, dass Patienten, die r-HuEPO zwei- oder dreimal pro Woche erhalten, auf eine wöchentliche Aranesp-Anwendung und solche, die r-HuEPO einmal pro Woche erhalten, auf eine zweiwöchentliche Aranesp-Anwendung umgestellt werden können. Die wöchentliche Anfangsdosis von Aranesp ($\mu\text{g}/\text{Woche}$) bei Kindern und Jugendlichen kann durch Division der wöchentlichen Gesamtdosis von r-HuEPO (I.E./Woche) durch 240 bestimmt werden. Die zweiwöchentliche Anfangsdosis von Aranesp ($\mu\text{g}/\text{alle zwei Wochen}$) kann bestimmt werden, indem die gesamte, über einen Zeitraum von zwei Wochen angewendete kumulative Dosis von r-HuEPO durch 240 geteilt wird. Wegen individueller Schwankungsmöglichkeiten muss die Einstellung der optimalen therapeutischen Dosis bei jedem Patienten individuell erfolgen. Wird von r-HuEPO auf Aranesp umgestellt, sollte der Hämoglobinwert wöchentlich oder alle zwei Wochen kontrolliert und die gleiche Applikationsart gewählt werden.

Die Dosierung sollte so eingestellt werden, dass der angestrebte Hämoglobinwert aufrechterhalten wird.

Ist eine Dosisanpassung zur Aufrechterhaltung des gewünschten Hämoglobinwertes erforderlich, wird eine Anpassung der Dosis um ca. 25 % empfohlen.

Steigt der Hämoglobinwert innerhalb von vier Wochen um mehr als 2 g/dl (1,25 mmol/l), ist die Dosis je nach der Höhe des Anstiegs um ca. 25 % zu reduzieren. Wenn der Hämoglobinwert 12 g/dl (7,5 mmol/l) überschreitet, sollte eine Dosisreduktion in Betracht gezogen werden. Wenn der Hämoglobinwert weiter ansteigt, sollte die Dosis um ca. 25 % gesenkt werden. Wenn nach einer Dosisreduktion der Hämoglobinwert weiter ansteigt, ist die Therapie so lange auszusetzen, bis der Hämoglobinwert zu sinken beginnt. Zu diesem Zeitpunkt sollte die Behandlung mit einer Dosis, die ca. 25 % unter der zuvor angewendeten Dosis liegt, wieder aufgenommen werden.

Patienten, die während der Aranesp-Behandlung mit der Dialyse beginnen, sollten hinsichtlich einer adäquaten Kontrolle ihrer Hämoglobinwerte engmaschig überwacht werden.

Nach jeder Dosis- oder Behandlungsplananpassung ist der Hämoglobinwert wöchentlich bzw. alle zwei Wochen zu bestimmen. Änderungen der Dosierung sollten in der Erhaltungsphase der Behandlung nicht öfter als alle zwei Wochen vorgenommen werden.

Bei einer Änderung der Applikationsart muss weiterhin die gleiche Dosis wie bisher verwendet werden und der Hämoglobinwert wöchentlich bzw. alle zwei Wochen kontrolliert werden, sodass entsprechende Dosisanpassungen zur Erhaltung des gewünschten Hämoglobinwertes durchgeführt werden können.

Behandlung der symptomatischen, chemotherapieinduzierten Anämie bei Tumorpatienten

Aranesp sollte bei Patienten mit Anämie (z. B. Hämoglobinkonzentration ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) subkutan angewendet werden, um den Hämoglobinwert auf maximal 12 g/dl (7,5 mmol/l) zu erhöhen. Anämiesymptome und Folgeerscheinungen können mit Alter, Geschlecht und der gesamten Krankheitsbelastung variieren. Daher ist es notwendig, dass der Arzt den klinischen Verlauf und das Krankheitsbild individuell berücksichtigt.

Durch intraindividuelle Variabilität können gelegentlich individuelle Hämoglobinwerte eines Patienten ober- oder unterhalb des gewünschten Hämoglobinwertes beobachtet werden. Auf Hämoglobinwertschwankungen sollte über Dosisanpassungen reagiert werden, wobei der Bereich des Zielhämoglobinwertes von 10 g/dl (6,2 mmol/l) bis 12 g/dl (7,5 mmol/l) beachtet werden sollte. Ein anhaltender Hämoglobinwert über 12 g/dl (7,5 mmol/l) sollte vermieden werden. Eine geeignete Dosisanpassung für den Fall, dass Hämoglobinwerte über 12 g/dl (7,5 mmol/l) beobachtet werden, wird weiter unten beschrieben.

Die empfohlene Anfangsdosis ist 500 µg (6,75 µg/kg) bei Anwendung einmal alle 3 Wochen. Alternativ kann eine wöchentliche Dosierung von 2,25 µg/kg Körpergewicht angewendet werden. Sofern der Patient nach 9 Wochen ein nur unzureichendes klinisches Ansprechen zeigt (Fatigue, Hämoglobinanstieg), ist eine weitere Therapie möglicherweise nicht wirksam.

Die Behandlung mit Aranesp sollte ungefähr vier Wochen nach Beendigung der Chemotherapie abgesetzt werden.

Wenn das therapeutische Ziel für den einzelnen Patienten erreicht wurde, muss eine Dosisreduktion um 25–50 % erfolgen, um sicherzustellen, dass die niedrigste zugelassene Dosis von Aranesp angewendet und der Hämoglobinwert in einem Bereich gehalten wird, in dem die Symptome der Anämie kontrolliert werden. Eine angemessene Dosisreduktion zwischen 500 µg, 300 µg und 150 µg sollte in Betracht gezogen werden.

Patienten sollten engmaschig überwacht werden; falls der Hämoglobinwert 12 g/dl (7,5 mmol/l) übersteigt, sollte eine Dosisreduktion um ca. 25–50 % erfolgen. Die Behandlung mit Aranesp muss vorübergehend ausgesetzt werden, falls der Hämoglobinwert 13 g/dl (8,1 mmol/l) übersteigt. Nachdem der Hämoglobinwert auf 12 g/dl (7,5 mmol/l) oder niedriger abgesunken ist, sollte die Behandlung mit einer Dosis, die ca. 25% unterhalb der zuvor angewendeten Dosis liegt, wieder aufgenommen werden.

Eine Dosisreduktion um 25–50 % ist dann erforderlich, falls der Anstieg des Hämoglobinwertes mehr als 2 g/dl (1,25 mmol/l) innerhalb von vier Wochen beträgt.

Art der Anwendung

Aranesp kann vom Patienten oder von einer den Patienten betreuenden Person nach

entsprechender Schulung durch einen Arzt, das medizinische Fachpersonal oder einen Apotheker subkutan angewendet werden.

Aranesp wird entweder subkutan oder intravenös angewendet, wie im Abschnitt „Dosierung“ beschrieben.

Die Einstichstelle sollte gewechselt werden und die Injektion sollte langsam erfolgen, um Beschwerden an der Injektionsstelle zu vermeiden.

Aranesp ist gebrauchsfertig in einer Fertigspritze erhältlich.

Hinweise zur Anwendung, Handhabung und Beseitigung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

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

Schwer kontrollierbarer Bluthochdruck.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

Um die Nachverfolgbarkeit von Erythropoese-stimulierenden Faktoren (ESFs) zu verbessern, sollte der Handelsname des verwendeten ESFs eindeutig in der Patientenakte erfasst (oder angegeben) werden.

Der Blutdruck muss bei allen Patienten kontrolliert werden, insbesondere zu Beginn einer Aranesp-Therapie. Bleibt der Blutdruck trotz Einleitens geeigneter Maßnahmen schwer kontrollierbar, kann der Hämoglobinwert möglicherweise durch eine Reduktion oder durch Aussetzen der Aranesp-Dosis gesenkt werden (siehe Abschnitt 4.2). Fälle von schwerer Hypertonie, einschließlich hypertensiver Krisen, hypertensiver Enzephalopathie und Krämpfe, wurden bei Patienten mit CN1 beobachtet, die mit Aranesp behandelt wurden.

Zur Sicherstellung einer effektiven Erythropoese muss bei allen Patienten der Eisensstatus vor und während der Behandlung bestimmt werden und eine Eisensubstitution wird möglicherweise notwendig.

Bei Nicht-Ansprechen auf die Aranesp-Therapie sollten unverzüglich die Ursachen hierfür gesucht werden. Ein Mangel an Eisen, Folsäure oder Vitamin B₁₂ reduziert die Wirksamkeit von ESFs und muss daher korrigiert werden. Zwischenzeitlich auftretende Infektionen, entzündliche oder traumatische Episoden, okkultes Blutverlust, Hämolyse, schwere Aluminiumtoxizität, hämatologische Grunderkrankungen oder eine Knochenmarkfibrose können ebenfalls das Ansprechen der Erythropoese beeinträchtigen. Die Bestimmung der Retikulozytenzahl sollte in die Evaluierung einbezogen werden. Wenn typische Ursachen eines Nicht-Ansprechens ausgeschlossen werden konnten und der Patient eine Retikulozytopenie aufweist, sollte eine Untersuchung des Knochenmarks in Betracht gezogen werden. Wenn sich in dieser Untersuchung eine Erythroblastopenie (PRCA) zeigt, sollte ein Test auf anti-erythropoetische Antikörper durchgeführt werden.

Es wurde über schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen (SCARs; severe cuta-

neous adverse reactions) einschließlich Stevens-Johnson Syndrom (SJS) und toxisch epidermaler Nekrolyse (TEN), die lebensbedrohlich oder tödlich verlaufen können, im Zusammenhang mit Epoetin-Behandlungen berichtet. Schwerere Fälle wurden im Zusammenhang mit langwirksamen Epoetinen beobachtet. Zum Zeitpunkt der Verschreibung sollten 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 Aranesp unverzüglich beendet und eine alternative Behandlung in Betracht gezogen werden. Wenn ein Patient aufgrund der Anwendung von Aranesp eine schwere Hautreaktion wie SJS oder TEN entwickelt hat, darf bei diesem Patienten die Behandlung mit Aranesp zu keinem Zeitpunkt erneut begonnen werden.

Im Zusammenhang mit ESFs, einschließlich Aranesp, wurde von Erythroblastopenien berichtet, die durch neutralisierende Antikörper gegen Erythropoetin ausgelöst wurden. Dies wurde überwiegend bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz berichtet, die subkutan behandelt wurden. Es zeigte sich, dass diese Antikörper mit allen erythropoetischen Proteinen kreuzreagieren. Patienten, bei denen neutralisierende Antikörper gegen Erythropoetine vermutet oder bestätigt wurden, sollten daher nicht auf Aranesp umgestellt werden (siehe Abschnitt 4.8).

Ein paradoxes Absinken des Hämoglobinwertes und die Entwicklung einer schweren Anämie verbunden mit niedrigen Retikulozytenzahlen, sollten unverzüglich zu einer Unterbrechung der Behandlung mit Epoetin und zur Durchführung eines Anti-Erythropoetin-Antikörpertests führen. Solche Fälle wurden von Patienten mit Hepatitis C berichtet, die während der Behandlung mit Epoetin behandelt wurden. Epoetine sind nicht für die Behandlung einer Anämie in Verbindung mit Hepatitis C zugelassen.

Eine aktive Lebererkrankung war ein Ausschlusskriterium in allen Studien mit Aranesp, daher sind keine Daten von Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion verfügbar. Da die Leber als Haupteliminationsweg für Darbepoetin alfa und r-HuEPO angenommen wird, muss Aranesp bei Patienten mit Lebererkrankungen mit Vorsicht angewendet werden.

Bei Patienten mit Sichelzellanämie muss Aranesp ebenfalls mit Vorsicht angewendet werden.

Die missbräuchliche Anwendung von Aranesp durch gesunde Personen kann zu einem übermäßigen Anstieg des Hämatokrits führen. Dies kann mit lebensbedrohlichen Komplikationen des kardiovaskulären Systems einhergehen.

Die Nadelkappe der Fertigspritze enthält getrockneten Naturkautschuk (ein Latexderivat), der Allergien verursachen kann.

Aranesp sollte bei Patienten mit Epilepsie mit Vorsicht angewendet werden. Bei Patienten, die Aranesp erhielten, wurde über Krampfanfälle berichtet.

Das berichtete Risiko für thrombovaskuläre Ereignisse (TVE) sollte sorgfältig gegen den Nutzen, der sich aus einer Behandlung mit Darbepoetin alfa ableitet, abgewogen werden, insbesondere bei Patienten mit vorbestehenden Risikofaktoren für TVE einschließlich Adipositas und TVEs in der Anamnese (z. B. tiefe Venenthrombose, Lungenembolie und Schlaganfall).

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

Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz darf die Hämoglobinkonzentration in der Erhaltungphase den oberen Grenzwert, wie er in Abschnitt 4.2 empfohlen wird, nicht überschreiten. In klinischen Studien wurde ein erhöhtes Risiko für Tod, schwerwiegende kardiovaskuläre oder zerebrovaskuläre Ereignisse einschließlich Schlaganfall und Shunt-Thrombosen beobachtet, wenn ESFs angewendet wurden, um einen Zielhämoglobinwert von über 12 g/dl (7,5 mmol/l) zu erreichen.

Vorsicht ist geboten bei der Steigerung der Aranesp-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).

Kontrollierte klinische Studien zeigten keinen signifikanten Nutzen im Zusammenhang mit der Anwendung von Epoetinen, wenn die Hämoglobinkonzentration auf einen Wert erhöht wurde, der höher lag als der Wert, der zur Kontrolle der Symptome der Anämie und zur Vermeidung von Bluttransfusionen erforderlich war.

Eine zusätzliche Eisengabe wird für alle Patienten empfohlen, deren Serumferritinwert unter 100 µg/l bzw. deren Transferrinsättigung unter 20 % liegt.

Die Serum-Kaliumspiegel müssen während der Aranesp-Therapie regelmäßig kontrolliert werden. Nach Aranesp-Anwendung wurde bei wenigen Patienten über eine Kaliumerhöhung berichtet, ein kausaler Zusammenhang konnte jedoch nicht hergestellt werden. Wenn ein erhöhter oder steigender Kaliumspiegel beobachtet wird, muss eine Unterbrechung der Aranesp-Anwendung in Betracht gezogen werden, bis sich der Spiegel normalisiert hat.

Tumorpatienten

Auswirkungen auf das Tumorwachstum

Epoetine sind Wachstumsfaktoren, die primär die Bildung von Erythrozyten anregen. Erythropoetinrezeptoren können auf der Oberfläche verschiedener Tumorzellen exprimiert werden. Wie bei allen Wachstumsfaktoren gibt es Bedenken, dass Epoetine das Wachstum von Tumoren anregen könnten. In mehreren kontrollierten Studien zeigten Epoetine keine Verbesserung des Gesamtüberlebens oder eine Verminderung des Risikos einer Tumorprogression bei Patienten mit tumorassoziierter Anämie.

In kontrollierten klinischen Studien zeigte die Anwendung von Aranesp und anderen ESFs:

- eine verkürzte Zeit bis zur Tumorprogression bei Patienten mit fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren, die eine Strahlentherapie erhielten und bei denen Hämoglobinwerte über 14 g/dl (8,7 mmol/l) angestrebt wurden. ESFs sind für die Anwendung in dieser Patientenpopulation nicht indiziert.
- eine verkürzte Gesamtüberlebenszeit und erhöhte Zahl an Todesfällen, zurückzuführen auf Tumorprogression nach 4 Monaten, bei Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs, die Chemotherapie erhielten und bei denen Hämoglobinwerte von 12–14 g/dl (7,5–8,7 mmol/l) angestrebt wurden.
- ein erhöhtes Todesrisiko bei Patienten mit einer aktiven malignen Erkrankung, die weder eine Chemo- noch eine Strahlentherapie erhielten und bei denen Hämoglobinwerte von 12 g/dl (7,5 mmol/l) angestrebt wurden. ESFs sind für die Anwendung in dieser Patientenpopulation nicht indiziert.
- eine beobachtete 9%ige Erhöhung des Risikos für Tumorprogression oder Tod in der Epoetin alfa plus SOC-Gruppe in einer Primäranalyse und eine statistisch nicht ausschließbare 15%ige Erhöhung des Risikos für Tumorprogression und Tod bei Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs, die eine Chemotherapie erhielten und bei denen ein Hämoglobinkonzentrationsbereich von 10 bis 12 g/dl (6,2 bis 7,5 mmol/l) angestrebt wurde.
- Nicht-Unterlegenheit von Darbepoetin alfa gegenüber Placebo in Bezug auf die Gesamtüberlebenszeit und das progressionsfreie Überleben bei Patienten mit fortgeschrittenem nicht-Kleinzelligem Lungenkarzinom, die eine Chemotherapie erhielten und bei denen ein Hämoglobinzielwert von 12 g/dl (7,5 mmol/l) angestrebt wurde (siehe Abschnitt 5.1).

Aus den oben genannten Gründen sollte in einigen klinischen Situationen die symptomatische Anämie bei Tumorpatienten bevorzugt mit Bluttransfusionen behandelt werden. Die Entscheidung zur Anwendung rekombinanter Erythropoetine sollte auf einer Nutzen-Risiko-Abwägung unter Einbeziehung des einzelnen Patienten beruhen, unter Berücksichtigung der jeweils spezifischen klinischen Umstände. Faktoren wie Tumorart und -stadium, Schweregrad der Anämie, Lebenserwartung, Behandlungsumfeld des Patienten und Wunsch des Patienten sollten in diese Beurteilung miteinbezogen werden (siehe Abschnitt 5.1).

Falls der Hämoglobinwert 12 g/dl (7,5 mmol/l) überschreitet, sollte bei Patienten mit soliden Tumoren oder lymphoproliferativen malignen Erkrankungen eine Dosisanpassung, wie in Abschnitt 4.2 beschrieben, genau eingehalten werden, um das potenzielle Risiko thromboembolischer Ereignisse zu minimieren. Die Thrombozytenzahl und der Hämoglobinwert sollten in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die bisher vorliegenden klinischen Ergebnisse weisen auf keinerlei Wechselwirkung von Darbepoetin alfa mit anderen Substanzen hin. Jedoch besteht potenziell die Möglichkeit einer Wechselwirkung mit Wirkstoffen, die stark an Erythrozyten binden, z. B. Ciclosporin und Tacrolimus. Wird Aranesp zusammen mit einer dieser Therapien angewendet, müssen die Blutspiegel dieser Wirkstoffe kontrolliert und die Dosis dem steigenden Hämoglobinwert angepasst werden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es gibt keine hinreichenden kontrollierten Studien mit Aranesp bei schwangeren Frauen.

Studien bei Tieren geben keine Hinweise auf eine direkte schädigende Wirkung in Bezug auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung. Es wurde keine Veränderung der Fortpflanzungsfähigkeit nachgewiesen.

Eine Verschreibung von Aranesp für Schwangere sollte mit Vorsicht erfolgen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Aranesp in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Aranesp verzichtet werden soll/die Behandlung mit Aranesp zu unterbrechen ist. Dabei sind sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

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

Aranesp hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Bekannte Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Aranesp sind Bluthochdruck, Schlaganfall, thromboembolische Ereignisse, Krampfanfälle, allergische Reaktionen, Ausschlag/Erytheme und Erythroblastopenie (*pure red cell aplasia* [PRCA]); siehe Abschnitt 4.4.

Schmerzen an der Einstichstelle, die auf die Behandlung zurückgeführt werden, wurden in Studien berichtet, in welchen Aranesp als subkutane Injektion angewendet wurde. Die Beschwerden an der Einstichstelle waren im Allgemeinen leicht und vorübergehend und traten überwiegend nach der ersten Injektion auf.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Inzidenz von Nebenwirkungen wird untenstehend nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Häufigkeiten sind defi-

niernt als: 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).

Die Daten werden für Patienten mit CN1 und Tumorpazienten separat aufgeführt, um die unterschiedlichen Nebenwirkungsprofile in diesen Populationen wiederzugeben.

Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

Die dargelegten Daten aus kontrollierten Studien schlossen 1.357 Patienten ein, 766 die Aranesp erhielten, und 591 Patienten, die r-HuEPO erhielten. In der Aranesp-Gruppe erhielten 83 % eine Dialyse und 17 % erhielten keine Dialyse. In einer weiteren klinischen Studie (TREAT, siehe Abschnitt 5.1) wurde Schlaganfall als Nebenwirkung identifiziert.

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen in kontrollierten klinischen Studien und im Rahmen der Erfahrungen nach Markteinführung beträgt:

Siehe Tabelle 1

Tumorpazienten

Die Nebenwirkungen wurden basierend auf gepoolten Daten von acht randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien mit Aranesp, die insgesamt 4.630 Patienten (Aranesp 2.888, Placebo 1.742) umfassten, bestimmt. In diese klinischen Studien wurden Patienten mit soliden Tumoren (z. B. Bronchial-, Mamma-, Kolon-, Ovarialkarzinome) und lymphoiden malignen Erkrankungen (z. B. Lymphome, Multiple Myelome) eingeschlossen.

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen in kontrollierten klinischen Studien und im Rahmen der Erfahrungen nach der Markteinführung beträgt:

Siehe Tabelle 2 auf Seite 6

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

Schlaganfall wurde als häufig bei Patienten mit CN1 in der Studie TREAT berichtet (siehe Abschnitt 5.1).

In Einzelfällen wurde in Verbindung mit einer Aranesp-Therapie, vorwiegend bei Patienten mit CN1, die subkutan behandelt wurden, über eine durch neutralisierende Anti-Erythropoetin-Antikörper vermittelte Erythroblastopenie (*pure red cell aplasia* [PRCA]) berichtet. Wenn eine PRCA diagnostiziert wird, muss die Aranesp-Therapie abgebrochen werden und die Patienten dürfen nicht auf ein anderes rekombinantes erythropoetisches Protein umgestellt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Aus klinischen Studiendaten bei Patienten mit CN1 wurde die Häufigkeit aller Überempfindlichkeitsreaktionen als sehr häufig eingeschätzt. Überempfindlichkeitsreaktionen waren auch sehr häufig in den Placebogruppen. Im Zusammenhang mit Darbepoetin alfa wurden im Rahmen der Erfahrungen nach Markteinführung schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen ein-

Tabelle 1

Systemorganklassen gemäß MedDRA	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Nicht bekannt ²	Erythroblastopenie (PRCA)
Erkrankungen des Immunsystems	Sehr häufig	Überempfindlichkeit ^a
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Schlaganfall ^b
	Gelegentlich ¹	Krampfanfälle
Herzkrankungen	Sehr häufig	Bluthochdruck
Gefäßerkrankungen	Gelegentlich	Thromboembolische Ereignisse ^c
	Gelegentlich ¹	Dialyse-Shunt-Thrombose ^d
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Ausschlag/Erytheme ^e
	Nicht bekannt ²	SJS/TEN, Erythema multiforme, Blasenbildung, Exfoliation der Haut
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Schmerzen an der Einstichstelle
	Gelegentlich ¹	Bluterguss an der Einstichstelle Blutung an der Einstichstelle

Quelle: Umfasst 5 randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Studien (970200, 970235, 980117, 980202 und 980211), mit Ausnahme der Nebenwirkung Schlaganfall, die als Nebenwirkung in der TREAT-Studie (Studie 20010184) identifiziert wurde.

- ¹ Nach Markteinführung identifizierte Nebenwirkungen. Gemäß dem Leitfaden für die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Revision 2, September 2009) wurde die Häufigkeit der Nebenwirkungen nach der Markteinführung unter Anwendung der „Dreierregel“ bestimmt.
- ² Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.
- ^a Überempfindlichkeitsereignisse umfassen alle Ereignisse unter der Standardisierten MedDRA Abfrage (*Standardized MedDRA Queries*, SMQ) für Überempfindlichkeit.
- ^b Schlaganfallereignisse umfassen die Bevorzugten Bezeichnungen (*Preferred Term*, PT) hämorrhagischer Schlaganfall, ischämischer Schlaganfall, zerebrovaskulärer Insult und progredienter Schlaganfall.
- ^c Die Nebenwirkung thromboembolische Ereignisse umfasst die PT arterielle Embolie, Thrombophlebitis, Thrombose, Venenthrombose der Extremitäten.
- ^d Dialyse-Shunt-Thrombose umfasst alle Nebenwirkungen unter der Amgen MedDRA Abfrage (*Amgen MedDRA Query*, AMQ) für Dialyse-Shunt-Thrombose.
- ^e Die Nebenwirkung Ausschlag/Erytheme umfasst die PT Ausschlag, pruritischer Ausschlag, makulärer Ausschlag, generalisierter Ausschlag, Erytheme.

schließlich anaphylaktischer Reaktion, Angioödem, allergischen Bronchospasmus, Hautausschlag und Urtikaria berichtet.

Es wurde über schwere, arzneimittelinduzierte Hautreaktionen (SCARs) einschließlich Stevens-Johnson Syndrom (SJS) und toxisch epidermaler Nekrolyse (TEN), die lebensbedrohlich oder tödlich verlaufen können, berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Es wurde von Krampfanfällen bei Patienten berichtet, die Darbepoetin alfa erhielten (siehe Abschnitt 4.4). Aus klinischen Studiendaten wird die Häufigkeit für Patienten mit CN1 als gelegentlich eingeschätzt.

Bei Patienten mit CN1 unter Hämodialyse wurde nach der Markteinführung über Ereignisse von Shunt-Thrombosen (wie z.B. Komplikationen am Gefäßzugang, Thrombose in arteriovenöser Fistel, Thrombose am Shunt-Interponat, Shunt-Thrombose, Komplikationen an der arteriovenösen Fistellokalisierung usw.) berichtet. Aus klinischen Studiendaten wird die Häufigkeit als gelegentlich eingeschätzt.

Tumorpazienten

Im Rahmen der Erfahrungen nach Markteinführung wurde bei Tumorpazienten Bluthochdruck beobachtet (siehe Abschnitt 4.4). Aus klinischen Studiendaten wird die Häufigkeit bei Tumorpazienten als häufig eingeschätzt und war in den Placebogruppen ebenfalls häufig.

Im Rahmen der Erfahrungen nach Markteinführung wurden Überempfindlichkeitsreaktionen bei Tumorpazienten beobachtet. Aus klinischen Studiendaten bei Tumorpazienten wurde die Häufigkeit aller Überempfindlichkeitsreaktionen als sehr häufig eingeschätzt. Überempfindlichkeitsreaktionen waren auch sehr häufig in den Placebogruppen. Im Zusammenhang mit Darbepoetin alfa wurden schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktion, Angioödem, allergischen Bronchospasmus, Hautausschlag und Urtikaria berichtet.

Es wurde über schwere, arzneimittelinduzierte Hautreaktionen (SCARs) einschließlich Stevens-Johnson Syndrom (SJS) und toxisch epidermaler Nekrolyse (TEN), die lebensbedrohlich oder tödlich verlaufen können, berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Im Rahmen der Erfahrungen nach Markteinführung wurde bei Patienten, die Darbepoetin alfa erhielten, über Krampfanfälle berichtet (siehe Abschnitt 4.4). Die Häufigkeit bei Tumorpazienten wird aus klinischen Studiendaten als gelegentlich eingeschätzt. In den Placebogruppen traten Krampfanfälle häufig auf.

Kinder und Jugendliche mit chronischer Niereninsuffizienz

In allen pädiatrischen CN1-Studien wurden keine zusätzlichen Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu den

Tabelle 2

Systemorganklassen gemäß MedDRA	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Immunsystems	Sehr häufig	Überempfindlichkeit ^a
Erkrankungen des Nervensystems	Gelegentlich ¹	Krampfanfälle
Herzkrankungen	Häufig	Bluthochdruck
Gefäßkrankungen	Häufig	Thromboembolische Ereignisse ^b einschließlich pulmonaler Embolie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Ausschlag/Erytheme ^c
	Nicht bekannt ²	SJS/TEN, Erythema multiforme, Blasenbildung, Exfoliation der Haut
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Ödeme ^d
	Häufig	Schmerzen an der Einstichstelle ^e
	Gelegentlich ¹	Bluterguss an der Einstichstelle Blutung an der Einstichstelle

¹ Nach Markteinführung identifizierte Nebenwirkungen. Gemäß dem Leitfaden für die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Revision 2, September 2009) wurde die Häufigkeit der Nebenwirkungen nach der Markteinführung unter Anwendung der „Dreierregel“ bestimmt.

² Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.

Quelle: Umfasst 8 randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studien (980291-Schedule 1 und 2, 980297, 990114, 20000161, 20010145, 20030232 sowie 20070782).

^a Überempfindlichkeitsereignisse umfassen alle Ereignisse unter der SMQ für Überempfindlichkeit.

^b Nebenwirkungen in Form von thromboembolischen Ereignissen umfassen die PT Embolie, Thrombose, tiefe Venenthrombose, Halsvenenthrombose, Venenthrombose, arterielle Thrombose, Beckenvenenthrombose, periphere Embolie, Lungenembolie sowie Thrombose in Medizinprodukten aus der Systemorganklasse (System Organ Class, SOC) Produktprobleme.

^c Nebenwirkungen in Form von Ausschlag umfassen die PT Ausschlag, pruritischer Ausschlag, generalisierter Ausschlag, papulöser Ausschlag, Erythem, exfoliativer Ausschlag, makulopapulöser Ausschlag, vesikulärer Ausschlag sowie pustulöser Ausschlag aus der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen.

^d Ödeme: Umfassen die PT Ödem peripher, Ödem, Ödem generalisiert, Ödem aufgrund von Herzkrankung, Gesichtsoedem.

^e Die Nebenwirkung Schmerzen an der Einstichstelle umfasst die PT Schmerzen an der Einstichstelle, Schmerzen am Verabreichungsort, Schmerzen an der Katheterstelle, Schmerzen an der Infusionsstelle sowie Schmerzen an der Gefäßpunktionstelle.

zuvor bei erwachsenen Patienten berichteten bekannt (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
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die maximale Menge von Aranesp, die als einzelne oder mehrfache Dosis sicher angewendet werden kann, ist nicht bestimmt worden. Eine Therapie mit Aranesp kann zu einer Polyglobulie führen, falls das Hämoglobin nicht sorgfältig überwacht und die Dosis angemessen angepasst wird. Fälle von schwerem Bluthochdruck wurden nach Überdosierung mit Aranesp beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

Im Falle einer Polyglobulie sollte Aranesp vorübergehend abgesetzt werden (siehe

Abschnitt 4.2). Falls klinisch indiziert, kann eine Phlebotomie durchgeführt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antianämika, andere Antianämika, ATC-Code: B03XA02.

Wirkmechanismus

Menschliches Erythropoetin ist ein endogenes Glykoprotein-hormon, das durch spezifische Interaktion mit dem Erythropoetinrezeptor auf den erythroiden Vorläuferzellen im Knochenmark der Hauptregulator der Erythropoese ist. Erythropoetin wird primär von der Niere gebildet und von ihr – in Abhängigkeit von Veränderungen der Sauerstoffsättigung des Gewebes – reguliert. Die Bildung von endogenem Erythropoetin ist bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz vermindert. Der Hauptgrund für ihre Anämie ist der Mangel an Erythropoetin. Bei Tumorpatienten, die eine Chemotherapie erhalten, ist die Ätiologie der Anämie durch eine Vielzahl von Faktoren bedingt. Bei diesen Patienten tragen sowohl der Mangel an Erythropoetin als auch ein vermindertes Ansprechen der erythroiden Vorläuferzellen auf endogenes Erythropoetin signifikant zu ihrer Anämie bei.

Pharmakodynamische Wirkungen

Darbepoetin alfa stimuliert die Erythropoese durch denselben Mechanismus wie das endogene Hormon. Darbepoetin alfa hat fünf stickstoffgebundene Kohlenhydratketten, während das endogene Hormon und die rekombinanten humanen Erythropoetine (r-HuEPO) drei derartige Ketten haben. Die zusätzlichen Zuckerreste unterscheiden sich molekular nicht von denen des endogenen Hormons. Aufgrund seines erhöhten Kohlenhydratanteils hat Darbepoetin alfa eine längere terminale Halbwertszeit als r-HuEPO und infolgedessen eine größere *in vivo*-Aktivität. Trotz dieser Veränderungen am Molekül behält Darbepoetin alfa eine sehr enge Spezifität für den Erythropoetinrezeptor bei.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

In zwei klinischen Studien zeigten Patienten mit CNI ein höheres Risiko für Tod oder schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse, wenn sie mit ESFs auf vergleichsweise höhere Ziel-Hämoglobinwerte eingestellt wurden (13,5 g/dl (8,4 mmol/l) gegenüber 11,3 g/dl (7,1 mmol/l); 14 g/dl (8,7 mmol/l) gegenüber 10 g/dl (6,2 mmol/l)).

In einer randomisierten, doppelblinden Korrekturstudie (n = 358), in der bei nicht-dialysepflichtigen Patienten mit CNI die Dosierungsschemata einmal alle zwei Wochen und einmal monatlich verglichen wurden, war die Darbepoetin alfa-Dosierung einmal monatlich gegenüber einmal alle zwei Wochen zur Korrektur der Anämie nicht unterlegen. Die mediane Zeit (Quartile 1, Quartile 3) bis zum Erreichen einer Hämoglobin-korrektur ($\geq 10,0$ g/dl und $\geq 1,0$ g/dl Anstieg gegenüber Ausgangswert) betrug 5 Wochen sowohl bei der Anwendung einmal alle zwei Wochen (3, 7 Wochen) als auch bei einmal monatlich (3, 9 Wochen). Während des Beurteilungszeitraums (Woche 29–33) betrug die mittlere (95 % KI) wöchentliche Äquivalenzdosis 0,20 µg/kg (0,17; 0,24) im Studienarm einmal alle zwei Wochen und 0,27 µg/kg (0,23; 0,32) im Studienarm einmal monatlich.

In einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie (TREAT) mit 4.038 CNI-Patienten, die keine Dialyse erhielten, mit Diabetes Typ 2 und Hämoglobinwerten ≤ 11 g/dl erhielten die Patienten entweder eine Behandlung mit Darbepoetin alfa mit einem Zielhämoglobinwert von 13 g/dl oder Placebo (mit einer Darbepoetin alfa-Notfallbehandlung bei Hämoglobinwerten unter 9 g/dl). Die Studie verfehlte sowohl ihren primären Endpunkt, den Nachweis einer Reduktion des Risikos der Gesamtmortalität bzw. kardiovaskulären Morbidität (Darbepoetin alfa gegen Placebo; HR 1,05; 95 % KI (0,94; 1,17)) als auch der Reduktion der Gesamtmortalität bzw. terminalen Niereninsuffizienz (Darbepoetin alfa gegen Placebo; HR 1,06; 95 % KI (0,95; 1,19)). Analysen der individuellen Komponenten der zusammengesetzten Endpunkte zeigten folgende HR (95 % KI): Tod 1,05 (0,92; 1,21), kongestive Herzinsuffizienz 0,89 (0,74; 1,08), Myokardinfarkt 0,96 (0,75; 1,23), Schlaganfall 1,92 (1,38; 2,68), Hospitalisierung aufgrund Myo-

kardischämie 0,84 (0,55; 1,27), terminale Niereninsuffizienz 1,02 (0,87; 1,18).

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

Kinder und Jugendliche

In einer randomisierten klinischen Studie wurde bei 114 pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis 18 Jahren mit chronischer Niereninsuffizienz, die, dialyse- oder nicht-dialysepflichtig, anämisch (Hämoglobinwert < 10,0 g/dl) und die nicht mit einem ESF behandelt worden waren, Darbepoetin alfa wöchentlich (n = 58) oder einmal alle zwei Wochen (n = 56) zur Korrektur der Anämie angewendet. Hämoglobinwerte von ≥ 10 g/dl wurden bei > 98 % (p < 0,001) der pädiatrischen Patienten korrigiert, bei denen Darbepoetin alfa einmal wöchentlich angewendet wurde, und bei 84 % (p = 0,293) bei Anwendung einmal alle zwei Wochen. Zum Zeitpunkt des erstmaligen Erreichens von Hämoglobinwerten $\geq 10,0$ g/dl betrug die mittlere (SD) körpergewichtsadjustierte Dosis 0,48 (0,24) $\mu\text{g}/\text{kg}$ (Bereich: 0,0 bis 1,7 $\mu\text{g}/\text{kg}$) für die Gruppe mit der einmal wöchentlichen Dosierung und 0,76 (0,21) $\mu\text{g}/\text{kg}$ (Bereich: 0,3 bis 1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$) für die Gruppe mit der Dosierung einmal alle zwei Wochen.

In einer klinischen Studie wurden 124 pädiatrische Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, die, dialyse- oder nicht-dialysepflichtig, 1 bis 18 Jahre alt und stabil auf Epoetin alfa eingestellt waren, randomisiert, um entweder Darbepoetin alfa einmal wöchentlich (subkutan oder intravenös) unter Anwendung eines Dosis-Konversionsfaktors von 238:1 zu erhalten oder mit der Epoetin alfa-Therapie mit der bisherigen Dosis, dem bisherigen Dosierungsschema und der bisherigen Applikationsweise fortzufahren. Der primäre Wirksamkeitseindpunkt [Änderung des Hämoglobinwerts zwischen Ausgangswert und Evaluierungszeitraum (Woche 21–28)] war zwischen beiden Gruppen vergleichbar. Der mittlere Hämoglobinwert für r-HuEPO und Darbepoetin alfa zum Ausgangswert betrug 11,1 (SD 0,7) g/dl bzw. 11,3 (SD 0,6) g/dl. Der mittlere Hämoglobinwert in Woche 28 betrug 11,1 (SD 1,4) g/dl für r-HuEPO bzw. 11,1 (SD 1,1) g/dl für Darbepoetin alfa.

In einem europäischen Observationsregister, in das 319 pädiatrische Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (13 (4,1 %) Patienten im Alter von < 1 Jahr, 83 (26,0 %) Patienten im Alter von 1 bis < 6 Jahren, 90 (28,2 %) Patienten im Alter von 6 bis < 12 Jahren und 133 (41,7 %) Patienten im Alter von ≥ 12 Jahren) eingeschlossen wurden und Darbepoetin alfa erhielten, lagen die mittleren Hämoglobinwerte zwischen 11,3 und 11,5 g/dl, und die mittleren körpergewichtsadjustierten Darbepoetin alfa-

Dosen (zwischen 2,31 $\mu\text{g}/\text{kg}$ im Monat und 2,67 $\mu\text{g}/\text{kg}$ im Monat) blieben während der Studiendauer in der gesamten Studienpopulation relativ konstant.

In diesen Studien wurden keine relevanten Unterschiede zwischen dem Sicherheitsprofil bei Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu dem zuvor bei erwachsenen Patienten berichteten Sicherheitsprofil, bekannt (siehe Abschnitt 4.8).

Tumorpatienten, die eine Chemotherapie erhalten

EPO-ANE-3010, eine randomisierte, offene, multizentrische Studie, wurde bei 2.098 anämischen Frauen mit metastasiertem Brustkrebs durchgeführt, die eine Erst- oder Zweitlinienchemotherapie erhielten. Dabei handelte es sich um eine Nicht-Unterlegenheitsstudie, die entwickelt wurde, um eine Erhöhung des Risikos von 15 % in Bezug auf Tumorprogression oder Tod unter Epoetin alfa plus Standardtherapie (*Standard of Care*, SOC) im Vergleich zu alleiniger SOC auszuschließen. Zum Zeitpunkt des Endes der Erfassung der klinischen Studiendaten betrug das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) gemäß Prüfarzteinschätzung der Tumorprogression 7,4 Monate in jedem Arm (HR 1,09; 95 % KI: 0,99; 1,20), was darauf hinweist, dass das Studienziel nicht erreicht wurde. Im Epoetin alfa plus SOC-Arm erhielten signifikant weniger Patientinnen Erythrozyten-Transfusionen (5,8 % gegenüber 11,4 %); allerdings traten im Epoetin alfa plus SOC-Arm bei signifikant mehr Patientinnen thrombotische Gefäßereignisse auf (2,8 % gegenüber 1,4 %). Bei der Abschlussanalyse wurden 1.653 Todesfälle berichtet. Das mediane Gesamtüberleben in der Epoetin alfa plus SOC-Gruppe betrug 17,8 Monate gegenüber 18,0 Monate in der Gruppe mit SOC alleine (HR 1,07; 95 % KI: 0,97; 1,18). Die mediane Zeit bis zur Progression (TTP) basierend auf der Prüfarztbeurteilung der Tumorprogression (*progressive disease*, PD) betrug 7,5 Monate in der Epoetin alfa plus SOC-Gruppe und 7,5 Monate in der SOC-Gruppe (HR 1,099; 95 % KI: 0,998; 1,210). Die mediane TTP basierend auf der IRC (*Independent Review Committee*)-Beurteilung der PD betrug 8,0 Monate in der Epoetin alfa plus SOC-Gruppe und 8,3 Monate in der SOC-Gruppe (HR 1,033; 95 % KI: 0,924; 1,156).

In einer prospektiven, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie, welche mit 314 Patienten mit Lungenkrebs, die eine platinhaltige Chemotherapie erhielten, durchgeführt wurde, zeigte sich eine signifikante Reduktion der Transfusionsrate (p < 0,001).

Klinische Studien haben gezeigt, dass Darbepoetin alfa eine ähnliche Wirksamkeit ohne jegliche Erhöhung des Dosisbedarfs hatte, wenn es als einzelne Injektion entweder alle drei Wochen, alle zwei Wochen oder einmal wöchentlich angewendet wurde.

In einer randomisierten, doppelblinden, multinationalen Studie wurden die Sicherheit und Wirksamkeit einer alle 3 Wochen erfolgenden Aranesp-Therapie hinsichtlich der Reduktion des Bedarfs von Erythrozyten-Transfusionen bei Patienten, die eine Chemotherapie erhielten, untersucht. Diese Stu-

die wurde bei 705 anämischen Patienten mit nicht-myeloischen malignen Erkrankungen, die eine multizyklische Chemotherapie erhielten, durchgeführt. Die Patienten wurden in zwei Gruppen randomisiert, wobei eine Gruppe 500 μg Aranesp alle 3 Wochen, die andere Gruppe 2,25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ Aranesp einmal wöchentlich erhielt. In beiden Gruppen wurde die Dosis um 40 % der vorherigen Dosis reduziert, wenn der Hämoglobinwert innerhalb von 14 Tagen um mehr als 1 g/dl anstieg (z. B. bei der ersten Dosisreduktion auf 300 μg in der Gruppe, die Aranesp alle 3 Wochen erhielt, und auf 1,35 $\mu\text{g}/\text{kg}$ in der Gruppe, die eine wöchentliche Dosierung erhielt). In der Gruppe, in der Aranesp alle 3 Wochen angewendet wurde, benötigten 72 % der Patienten eine Dosisreduktion. In der Gruppe, in der Aranesp wöchentlich gegeben wurde, benötigten 75 % der Patienten eine Dosisreduktion. Diese Studie zeigt, dass in Hinblick auf die Zahl der Patienten, die mindestens eine Erythrozyten-Transfusion ab Woche 5 bis zum Ende der Behandlung erhielten, die Dosierung von 500 μg Aranesp alle 3 Wochen vergleichbar zur wöchentlichen Dosierung ist.

In einer prospektiven, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie, welche mit 344 anämischen Patienten mit lymphoproliferativen malignen Erkrankungen, die eine Chemotherapie erhielten, durchgeführt wurde, zeigten sich eine signifikante Reduktion des Transfusionsbedarfs und eine Verbesserung des Ansprechens hinsichtlich des Hämoglobinwertes (p < 0,001). Eine Besserung des Erschöpfungszustandes, gemessen anhand des „Functional Assessment of Cancer Therapy-Fatigue“ (FACT-fatigue) Scores, wurde ebenfalls beobachtet.

Erythropoetin ist ein Wachstumsfaktor, der primär die Bildung von Erythrozyten anregt. Erythropoetinrezeptoren können auf der Oberfläche verschiedener Tumorzellen exprimiert werden.

In fünf großen kontrollierten Studien, die insgesamt 2.833 Patienten einschlossen, wurden das Überleben und die Tumorprogression untersucht. Vier dieser fünf Studien waren doppelblind, Placebo-kontrolliert, eine Studie war offen. In zwei dieser Studien wurden Patienten rekrutiert, die mit Chemotherapie behandelt wurden. Bei zwei Studien betrug die Zielhämoglobinkonzentration > 13 g/dl, bei den anderen drei Studien betrug die Zielhämoglobinkonzentration 12–14 g/dl. In der offenen Studie gab es keinen Unterschied im Gesamtüberleben zwischen Patienten, die mit humanen rekombinanten Erythropoetinen behandelt wurden, und der Kontrollgruppe. In den vier Placebo-kontrollierten Studien betragen die Hazard Ratios für das Gesamtüberleben zwischen 1,25 und 2,47 zugunsten des Kontrollarms. Diese Studien zeigten eine konsistente, nicht erklärbare, statistisch signifikante Erhöhung der Sterblichkeit im Vergleich zum Kontrollarm bei Patienten, die zur Behandlung ihrer Anämie aufgrund unterschiedlicher, häufig auftretender Tumoren, rekombinantes humanes Erythropoetin erhielten. Das Resultat bezüglich der Gesamtüberlebenszeit in diesen Studien ließ sich nicht allein durch die

unterschiedliche Thromboseinzidenz und den damit verbundenen Komplikationen zwischen der Kontrollgruppe und der mit humanen rekombinanten Erythropoetinen behandelten Gruppe erklären.

In einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase III-Studie wurden 2.549 erwachsene Patienten mit Anämie unter Chemotherapie zur Behandlung eines fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) im Verhältnis 2:1 entweder in den Darbepoetin alfa- oder Placebo-Arm randomisiert und bis zu einem maximalen Hb-Wert von 12 g/dl behandelt. Die Ergebnisse zeigten eine Nicht-Unterlegenheit in Bezug auf den primären Endpunkt des Gesamtüberlebens mit einem medianen Überleben unter Darbepoetin alfa gegenüber Placebo von 9,5 bzw. 9,3 Monaten (stratifizierte HR 0,92; 95 % KI: 0,83–1,01). Der sekundäre Endpunkt des progressionsfreien Überlebens betrug 4,8 bzw. 4,3 Monate (stratifizierte HR 0,95; 95 % KI: 0,87–1,04), sodass die zuvor festgelegte Erhöhung des Risikos um 15 % ausgeschlossen werden konnte.

Zudem wurde ein systematischer Review von 57 klinischen Studien mit mehr als 9.000 Tumorpatienten durchgeführt. Die Meta-Analyse der Daten des Gesamtüberlebens ergab einen Schätzwert für die Hazard Ratio von 1,08 zugunsten der Kontrollgruppe (95 % KI: 0,99; 1,18; 42 Studien und 8.167 Patienten).

Ein erhöhtes relatives Risiko für thromboembolische Ereignisse (RR 1,67, 95 % KI: 1,35; 2,06; 35 Studien und 6.769 Patienten) wurde bei Patienten beobachtet, die rekombinante humane Erythropoetine erhielten. Daher bestehen übereinstimmende Hinweise darauf, dass Tumorpatienten, die mit rekombinanten humanen Erythropoetinen behandelt werden, erheblichen Schaden nehmen können. Es ist unklar, inwieweit diese Resultate auch für Tumorpatienten, die eine Chemotherapie erhalten und die mit rekombinanten humanen Erythropoetinen behandelt werden, um Hämoglobinkonzentrationen unterhalb von 13 g/dl zu erreichen, zutreffen, da nur wenige dieser Patienten in die Datenauswertung einbezogen wurden.

Eine Datenanalyse auf Patientenebene wurde bei mehr als 13.900 Tumorpatienten durchgeführt (Chemo-, Radio-, Chemo-Radio- oder keine Therapie), die an 53 kontrollierten klinischen Studien mit unterschiedlichen Epoetinen teilnahmen. Die Meta-Analyse der Gesamtüberlebensdaten ergab einen Punktschätzer für die Hazard Ratio von 1,06 zugunsten der Kontrollen (95 % KI: 1,00; 1,12; 53 Studien und 13.933 Patienten). Für die mit Chemotherapie behandelten Tumorpatienten lag die Hazard Ratio für das Gesamtüberleben bei 1,04 (95 % KI: 0,97; 1,11; 38 Studien und 10.441 Patienten). Die Meta-Analysen deuten außerdem übereinstimmend auf eine signifikante Erhöhung des relativen Risikos für thromboembolische Ereignisse bei Tumorpatienten hin, die rekombinante humane Erythropoetine erhalten (siehe Abschnitt 4.4).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Aufgrund seines erhöhten Kohlenhydratgehalts bleibt der Spiegel von Darbepoetin alfa im Blutkreislauf für eine längere Zeit über der minimalen, die Erythropoese stimulierenden Konzentration als die äquimolare Dosis von r-HuEPO. Daher kann Darbepoetin alfa seltener angewendet werden, um das gleiche biologische Ansprechen zu erreichen.

Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

Zur Pharmakokinetik von Darbepoetin alfa wurden klinische Studien bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz nach intravenöser und subkutaner Anwendung durchgeführt. Die terminale Halbwertszeit von Darbepoetin alfa liegt nach intravenöser Anwendung bei 21 Stunden (Standardabweichung [SD] 7,5). Die Clearance von Darbepoetin alfa beträgt 1,9 ml/Stunde/kg (SD 0,56), und das Verteilungsvolumen (V_{ss}) entspricht ungefähr dem Plasmavolumen (50 ml/kg). Die Bioverfügbarkeit beträgt bei subkutaner Anwendung 37 %. Die terminale Halbwertszeit nach Anwendung von Darbepoetin alfa in Dosierungen von 0,6 bis 2,1 µg/kg alle vier Wochen lag bei 73 Stunden (SD 24). Subkutan angewendetes Darbepoetin alfa zeigt aufgrund der subkutanen Absorptionskinetik eine längere terminale Halbwertszeit als intravenös angewendetes Darbepoetin alfa. Bei beiden Applikationsarten wurde in klinischen Studien eine minimale Akkumulation beobachtet. In präklinischen Studien wurde gezeigt, dass die renale Clearance minimal ist (bis zu 2 % der Gesamtclearance) und die Serumhalbwertszeit nicht beeinflusst.

Daten von 809 Patienten, welche Aranesp in europäischen klinischen Studien erhalten haben, wurden analysiert, um die Dosis, die für die Erhaltung des Hämoglobinwertes notwendig ist, zu bestimmen; zwischen der intravenösen und der subkutanen Injektionsart wurde kein Unterschied hinsichtlich der anzuwendenden durchschnittlichen wöchentlichen Dosis beobachtet.

Die Pharmakokinetik von Darbepoetin alfa bei dialyse- oder nicht-dialysepflichtigen pädiatrischen Patienten (2 bis 16 Jahre) mit CNI wurde für einen Erhebungszeitraum von bis zu zwei Wochen (336 Stunden) nach einer oder zwei subkutanen oder intravenösen Dosen untersucht. Bei Betrachtung des gleichen Erhebungszeitraums zeigten pharmakokinetische Daten und populationspharmakokinetische Modelle, dass die Pharmakokinetik von Darbepoetin alfa bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten mit CNI vergleichbar war.

In einer pharmakokinetischen Phase I-Studie wurde nach intravenöser Anwendung ein Unterschied von ungefähr 25 % zwischen pädiatrischen und erwachsenen Patienten bei der „Area under the curve“ vom Zeitpunkt 0 bis unendlich ($AUC[0-\infty)$) beobachtet. Dieser Unterschied war jedoch weniger als der 2-fache Bereich der $AUC(0-\infty)$, der für pädiatrische Patienten beobachtet wurde. Nach subkutaner Anwendung war die $AUC(0-\infty)$ bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz vergleichbar. Nach subkutaner und intravenöser Anwendung war auch die Halbwertszeit bei erwachsenen und pädiatri-

schen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz ähnlich.

Tumorpatienten, die eine Chemotherapie erhalten

Nach subkutaner Anwendung von 2,25 µg/kg bei erwachsenen Tumorpatienten wurde eine mittlere maximale Konzentration von 10,6 ng/ml (SD 5,9) Darbepoetin alfa nach einer durchschnittlichen Zeit von 91 Stunden (SD 19,7) erreicht. Diese Parameter waren über einen breiten Dosierungsbereich (0,5 bis 8 µg/kg wöchentlich und 3 bis 9 µg/kg alle zwei Wochen) konsistent mit einer dosislinearen Pharmakokinetik. Die pharmakokinetischen Parameter veränderten sich bei mehrmaliger Anwendung über 12 Wochen (Dosierung wöchentlich oder alle zwei Wochen) nicht. Mit Erreichen des Fließgleichgewichts kam es zu einem erwarteten mäßigen (< 2-fachen) Anstieg der Serumkonzentration. Jedoch gab es keine unerwartete Akkumulation bei wiederholter Anwendung. Eine Pharmakokinetikstudie bei Patienten mit chemotherapieinduzierter Anämie, die subkutan mit 6,75 µg/kg Darbepoetin alfa alle drei Wochen in Kombination mit Chemotherapie behandelt wurden, wurde durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Studie ermöglichten die vollständige Charakterisierung der terminalen Halbwertszeit. In dieser Studie betrug die durchschnittliche (SD) terminale Halbwertszeit 74 Stunden (SD 27).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei allen Studien an Ratten und Hunden führte Darbepoetin alfa zu deutlichen Anstiegen des Hämoglobinwertes, des Hämatokritwertes, der Erythrozytenzahl und der Retikulozyten, was mit den erwarteten pharmakologischen Wirkungen korrespondierte. Unerwünschte Ereignisse bei sehr hohen Dosierungen wurden alle einer verstärkten pharmakologischen Wirkung (herabgesetzte Gewebsperfusion aufgrund erhöhter Blutviskosität) zugeschrieben. Diese schlossen sowohl Knochenmarkfibrose und Milzhypertrophie als auch eine Verbreiterung des EKG-QRS-Komplexes bei Hunden ein, jedoch wurden weder Herzrhythmusstörungen noch Veränderungen des QT-Intervalls beobachtet.

Darbepoetin alfa zeigte weder ein genotoxisches Potenzial, noch hatte es irgendeine Wirkung auf die Proliferation nicht-hämatologischer Zellen *in vitro* oder *in vivo*. In Studien zur chronischen Toxizität wurden bei keinem Gewebetyp kanzerogene oder unerwartete mitogene Reaktionen beobachtet. Das kanzerogene Potenzial von Darbepoetin alfa wurde nicht in Langzeit-Tierstudien untersucht.

Studien, die an Ratten und Kaninchen durchgeführt wurden, ergaben keine klinisch relevanten Hinweise auf eine schädigende Wirkung in Bezug auf Trächtigkeit, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder die postnatale Entwicklung. Die Plazentagängigkeit war minimal. Es wurde keine Veränderung der Fertilität festgestellt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumdihydrogenphosphat

Dinatriumhydrogenphosphat
Natriumchlorid
Polysorbat 80
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C). Nicht einfrieren. Das Behältnis im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Zur Ermöglichung der ambulanten Anwendung kann Aranesp einmalig über einen Zeitraum von maximal sieben Tagen bei Raumtemperatur (bis zu 25 °C) gelagert werden. Wenn es aus dem Kühlschrank entnommen wurde und Raumtemperatur (bis zu 25 °C) erreicht hat, muss es entweder innerhalb von 7 Tagen angewendet oder verworfen werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aranesp 10 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze

0,4 ml Injektionslösung (25 µg/ml Darbepoetin alfa) in einer Fertigspritze aus Glas (Glasart I) mit einer rostfreien 27 Gauge-Injektionsnadel. Packungsgröße mit 1 oder 4 Fertigspritzen.

Aranesp 20 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze

0,5 ml Injektionslösung (40 µg/ml Darbepoetin alfa) in einer Fertigspritze aus Glas (Glasart I) mit einer rostfreien 27 Gauge-Injektionsnadel. Packungsgröße mit 1 oder 4 Fertigspritzen.

Aranesp 30 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze

0,3 ml Injektionslösung (100 µg/ml Darbepoetin alfa) in einer Fertigspritze aus Glas (Glasart I) mit einer rostfreien 27 Gauge-Injektionsnadel. Packungsgröße mit 1 oder 4 Fertigspritzen.

Aranesp 40 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze

0,4 ml Injektionslösung (100 µg/ml Darbepoetin alfa) in einer Fertigspritze aus Glas (Glasart I) mit einer rostfreien 27 Gauge-Injektionsnadel. Packungsgröße mit 1 oder 4 Fertigspritzen.

Aranesp 50 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze

0,5 ml Injektionslösung (100 µg/ml Darbepoetin alfa) in einer Fertigspritze aus Glas (Glasart I) mit einer rostfreien 27 Gauge-Injektionsnadel. Packungsgröße mit 1 oder 4 Fertigspritzen.

Aranesp 60 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze

0,3 ml Injektionslösung (200 µg/ml Darbepoetin alfa) in einer Fertigspritze aus Glas (Glasart I) mit einer rostfreien 27 Gauge-

Injektionsnadel. Packungsgröße mit 1 oder 4 Fertigspritzen.

Aranesp 80 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze

0,4 ml Injektionslösung (200 µg/ml Darbepoetin alfa) in einer Fertigspritze aus Glas (Glasart I) mit einer rostfreien 27 Gauge-Injektionsnadel. Packungsgröße mit 1 oder 4 Fertigspritzen.

Aranesp 100 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze

0,5 ml Injektionslösung (200 µg/ml Darbepoetin alfa) in einer Fertigspritze aus Glas (Glasart I) mit einer rostfreien 27 Gauge-Injektionsnadel. Packungsgröße mit 1 oder 4 Fertigspritzen.

Aranesp 130 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze

0,65 ml Injektionslösung (200 µg/ml Darbepoetin alfa) in einer Fertigspritze aus Glas (Glasart I) mit einer rostfreien 27 Gauge-Injektionsnadel. Packungsgröße mit 1 oder 4 Fertigspritzen.

Aranesp 150 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze

0,3 ml Injektionslösung (500 µg/ml Darbepoetin alfa) in einer Fertigspritze aus Glas (Glasart I) mit einer rostfreien 27 Gauge-Injektionsnadel. Packungsgröße mit 1 oder 4 Fertigspritzen.

Aranesp 300 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze

0,6 ml Injektionslösung (500 µg/ml Darbepoetin alfa) in einer Fertigspritze aus Glas (Glasart I) mit einer rostfreien 27 Gauge-Injektionsnadel. Packungsgröße mit 1 oder 4 Fertigspritzen.

Aranesp 500 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze

1 ml Injektionslösung (500 µg/ml Darbepoetin alfa) in einer Fertigspritze aus Glas (Glasart I) mit einer rostfreien 27 Gauge-Injektionsnadel. Packungsgröße mit 1 oder 4 Fertigspritzen.

Die Fertigspritzen sind entweder in einer Blisterpackung (1er- und 4er-Packung), mit oder ohne automatischem Nadelschutz, oder ohne Blisterpackung (nur 1er-Packung) erhältlich.

Die Nadelkappe der Fertigspritze enthält getrockneten Naturkautschuk (ein Latexderivat). Siehe Abschnitt 4.4.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Der Umkarton beinhaltet eine Packungsbeilage mit einer vollständigen Anleitung zur Benutzung und Handhabung.

Aranesp ist ein steriles, aber nicht konseriertes Produkt. Es darf nicht mehr als eine Dosis pro Spritze angewendet werden. Jegliches in der Fertigspritze verbleibende Arzneimittel muss verworfen werden.

Vor der Anwendung muss die Aranesp-Lösung auf sichtbare Schwebeteilchen untersucht werden. Es dürfen nur farblose, klare oder leicht opaleszente Lösungen injiziert werden. Nicht schütteln. Das Behältnis sollte vor der Injektion Raumtemperatur erreichen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Aranesp 10 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze

EU/1/01/185/002 4er-Packung, Blisterpackung

Aranesp 20 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze

EU/1/01/185/079 4er-Packung, Blisterpackung, mit Nadelschutz

Aranesp 30 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze

EU/1/01/185/081 4er-Packung, Blisterpackung, mit Nadelschutz

Aranesp 40 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze

EU/1/01/185/083 4er-Packung, Blisterpackung, mit Nadelschutz

Aranesp 50 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze

EU/1/01/185/085 4er-Packung, Blisterpackung, mit Nadelschutz

Aranesp 60 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze

EU/1/01/185/087 4er-Packung, Blisterpackung, mit Nadelschutz

Aranesp 80 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze

EU/1/01/185/089 4er-Packung, Blisterpackung, mit Nadelschutz

Aranesp 100 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze

EU/1/01/185/091 4er-Packung, Blisterpackung, mit Nadelschutz

Aranesp 130 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze

EU/1/01/185/093 4er-Packung, Blisterpackung, mit Nadelschutz

Aranesp 150 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze

EU/1/01/185/095 4er-Packung, Blisterpackung, mit Nadelschutz

Aranesp 300 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze

EU/1/01/185/096 1er-Packung, Blisterpackung, mit Nadelschutz

Aranesp 500 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze

EU/1/01/185/098 1er-Packung, Blisterpackung, mit Nadelschutz

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
8. Juni 2001

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
19. Mai 2006

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2021

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

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/ APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig

12. PACKUNGSGRÖSSEN IN DEUTSCHLAND

Aranesp® 10/20/30/40/50/60/80/100/130/
150 Mikrogramm
Injektionslösung in einer Fertigspritze.
4 Fertigspritzen

Aranesp® 300/500 Mikrogramm
Injektionslösung in einer Fertigspritze.
1 Fertigspritze

13. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

AMGEN GmbH
Riesstraße 24
80992 München
Tel.: 089 149096 0
Fax: 089 149096 2000
www.amgen.de

MedInfo-Hotline: 0800 - 264 36 44
medinfo.amgen.de

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt