Aranesp 10 Mikrogramm-Injektionslösung in einem Fertigpen

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jeder Fertigpen enthält 10 Mikrogramm Darbepoetin alfa in 0,4 ml (25 µg/ml).
Darbepoetin alfa wird gentechnologisch mit Hilfe von Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-K1) hergestellt.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jeder Fertigpen enthält 1,52 mg Natrium in 0,4 ml.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Injektionslösung (Injektionszubereitung) in einer Fertigspritze.
Injektionslösung (Injektionszubereitung) in einem Fertigpen (SureClick).
Injektionslösung (Injektionszubereitung) in einer Durchstechflasche.
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 Tumorpatienten 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 die individuelle klinische Behandlung und das Krankheitsbild 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 angewandt 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 alternative 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 Dosierungsanpassungen 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 mehr als einmal in 4 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 solange 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 Aranesp einmal pro Woche oder einmal alle 2 Wochen angewendet 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 solange 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 dieselbe 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 (µg/Woche) kann bestimmt werden durch Division der wöchentlichen Gesamtdosis von r-HuEPO (I.E./Woche) durch 200. Die zweiwöchentliche Anfangsdosis von Aranesp (µg/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 pädiatrischen Patienten, die jünger als 1 Jahr sind, wurde nicht in randomisierten klinischen Studien untersucht (siehe Abschnitt 5.1).
Korrekturphase:
Bei pädiatrischen Patienten ≥1 Jahr beträgt die Anfangsdosis bei subkutaner oder intravenöser Anwendung 0,45 µg/kg Körpergewicht als einzelne Injektion einmal pro Woche. Bei nichtdialysepflichtigen Patienten kann Aranesp subkutan auch in einer Dosis von 0,75 µg/kg Körpergewicht als einzelne Injektion einmal alle 2 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 mehr als einmal in 4 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 solange 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 pädiatrischen Patienten ≥1 Jahr kann Aranesp in der Erhaltungsphase einmal pro Woche oder einmal alle zwei Wochen angewendet werden. Patienten im Alter von <6 Jahren könnten einen höheren Dosisbedarf zur Erhaltung des Hämoglobinwerts haben 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 pädiatrischen Patienten 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 (µg/Woche) bei pädiatrischen Patienten kann durch Division der wöchentlichen Gesamtdosis von r-HuEPO (I.E./Woche) durch 240 bestimmt werden. Die zweiwöchentliche Anfangsdosis von Aranesp (µg/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 solange 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 dieselbe 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 die individuelle klinische Behandlung und das Krankheitsbild berücksichtigt.
Durch intraindividuelle Variabilität können gelegentlich individuelle Hämoglobinwerte eines Patienten ober- oder unterhalb des gewünschten Hämoglobinwertes beobachtet werden. Auf Hämoglobinwertschwankungen sollte über Dosierungsanpassungen 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 4 Wochen nach Beendigung der Chemotherapie abgesetzt werden.
Wenn das therapeutische Ziel für den einzelnen Patienten erreicht wurde, muss eine Dosisreduktion um 25 bis 50% erfolgen, um sicherzustellen, dass die niedrigste zugelassene Dosis von Aranesp angewandt wird, um den Hämoglobinwert in einem Bereich zu halten, in dem die Symptome der Anämie kontrolliert werden. Eine angemessene Dosistitration 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; es 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 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 130, 150, 300, 500 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze

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.

Aranesp 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 130, 150, 300, 500 Mikrogramm Injektionslösung in einem Fertigpen

Aranesp in einem Fertigpen darf nur subkutan angewendet werden.
Die Einstichstelle sollte gewechselt werden, um Beschwerden an der Injektionsstelle zu vermeiden. Aranesp ist gebrauchsfertig in einem Fertigpen erhältlich.

Aranesp 25, 40, 60, 100, 200, 300 Mikrogramm Injektionslösung in einer Durchstechflasche

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 Durchstechflasche erhältlich.
Hinweise zur Anwendung, Handhabung und für die 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 Erytropoese stimulierenden Faktoren (ESFs) zu verbessern, sollte der Handelsname des verwendeten ESFs eindeutig in die 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 hypertensiven Krisen, hypertonischer Enzephalopathie und Krämpfen wurden bei Patienten mit CNI beobachtet, die mit Aranesp behandelt wurden.
Zur Sicherstellung einer effektiven Erythropoese muss bei allen Patienten der Eisenstatus 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 B_{12} reduziert die Wirksamkeit von ESFs und muss daher korrigiert werden. In ähnlicher Weise können zwischenzeitlich auftretende Infektionen, entzündliche oder traumatische Episoden, okkulter Blutverlust, Hämolyse, schwere Aluminiumtoxizität, hämatologische Grunderkrankungen oder eine Knochenmarkfibrose 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.
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 Interferon und Ribavirin zusätzlich 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 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 oder des Fertigpens 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.

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

Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz darf die Hämoglobinkonzentration in der Erhaltungsphase 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 Kalium-Spiegel 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-Halstumoren, 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 zwischen 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.

Daher 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 mit einbezogen 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 potentielle Risiko thromboembolischer Ereignisse zu minimieren. Die Thrombozytenzahl und der Hämoglobinwert sollten in regelmäßigen Abständen bestimmt 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 potentiell 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 Verordnung von Aranesp für Schwangere sollte mit Vorsicht erfolgen.
Frauen, die während der Aranesp-Behandlung schwanger werden, werden dazu aufgefordert, am Schwangerschaftsbeobachtungs-Programm von Amgen teilzunehmen. Kontaktinformationen sind in Abschnitt 6 der Packungsbeilage angegeben.

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 ist 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 definiert 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 CNI und Tumorpatienten separat aufgeführt, um die unterschiedlichen Nebenwirkungprofile in diesen Populationen wiederzugeben.

Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

Die dargelegten Daten aus kontrollierten Studien schlossen 1357 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:

Systemorganklassen gemäß MedDRA	***Häufigkeit***	***Nebenwirkungen***
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Nicht bekannt*	Erythroblastopenie (PRCA)
Erkrankungen des Immunsystems	Sehr häufig*	Überempfindlichkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Schlaganfall
	Gelegentlich*	Krampfanfälle
Herzerkrankungen	Sehr häufig	Bluthochdruck
Gefäßerkrankungen	Gelegentlich	Thromboembolische Ereignisse
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Ausschlag/Erytheme
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Schmerzen an der Einstichstelle

* siehe Abschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“

Tumorpatienten

Die Nebenwirkungen wurden basierend auf gepoolten Daten von sieben randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien mit Aranesp, die insgesamt 2112 Patienten (Aranesp 1200, Placebo 912) 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:

Systemorganklassen gemäß MedDRA	***Häufigkeit***	***Nebenwirkungen***
Erkrankungen des Immunsystems	Sehr häufig*	Überempfindlichkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Gelegentlich*	Krampfanfälle
Herzerkrankungen	Häufig*	Bluthochdruck
Gefäßerkrankungen	Häufig	Thromboembolische Ereignisse einschließlich pulmonaler Embolie

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Ausschlag/Erytheme
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Ödeme
	Häufig	Schmerzen an der Einstichstelle

* siehe Abschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

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

In Einzelfällen wurde in Verbindung mit einer Aranesp-Therapie, vorwiegend bei Patienten mit CNI, 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 CNI wurde die Häufigkeit aller Überempfindlichkeitsreaktionen als sehr häufig geschätzt. Im Zusammenhang mit Darbepoetin alfa wurden schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktion, Angioödem, allergischem Bronchospasmus, Hautausschlag und Urtikaria berichtet.

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

Tumorpatienten

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

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

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

Kinder und Jugendliche mit chronischer Niereninsuffizienz

In allen pädiatrischen CNI-Studien wurden keine zusätzlichen Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen, im Vergleich zu den 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 über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die maximale Menge von Aranesp, die als einzelne oder mehrfache Dosen 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 Glykoproteinhormon, 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 trägt 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 (≥10,0 g/dl und ≥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 Beurteilungs-Zeitraums (Woche 29-33) betrug die mittlere (95% KI) wöchentliche Äquivalenz-Dosis 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 Ziel-Hämoglobinwert 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 Myokardischämie 0,84 (0,55; 1,27), terminale Niereninsuffizienz 1,02 (0,87; 1,18).

Von klinischen Studien mit ESAs bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (dialysepflichtige und nicht dialysepflichtige Patienten mit und ohne Diabetes) wurden gepoolte Post hoc Analysen durchgeführt. Im Zusammenhang mit höheren kumulativen ESA-Dosen, unabhängig vom Diabetes- oder Dialyse-Status, 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 ESA 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 erreicht, bei denen Darbepoetin alfa einmal wöchentlich angewendet wurde, und 84% (p = 0,293) bei Anwendung einmal alle zwei Wochen. Zum Zeitpunkt des erstmaligen Erreichens von Hämoglobinwerten ≥10,0 g/dl betrug die mittlere (SD) Körpergewichts-adjustierte Dosis 0,48 (0,24) µg/kg (Bereich: 0,0 bis 1,7 µg/kg) für die Gruppe mit der einmal wöchentlichen Dosierung und 0,76 (0,21) µg/kg (Bereich: 0,3 bis 1,5 µg/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-Konversions-Faktors 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 Wirksamkeits-Endpunkt [Änderung des Hämoglobinwerts zwischen Ausgangswert und Evaluierungs-Zeitraum (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 < 6 Jahren, 90 (28,2%) Patienten im Alter von 6 < 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 Körpergewichts-adjustierten Darbepoetin alfa Dosen (zwischen 2,31 µg/kg im

Monat und 2,67 µg/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

In einer prospektiven, randomisierten doppelblinden, placebokontrollierten 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 Studie wurde bei 705 anämischen Patienten mit nicht-myeloischen malignen Erkrankungen, die eine multi-zyklische Chemotherapie erhielten, durchgeführt. Die Patienten wurden in zwei Gruppen randomisiert, wobei eine Gruppe 500 µg Aranesp alle 3 Wochen, die andere Gruppe 2,25 µg/kg Aranesp 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 µg/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, placebokontrollierten 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 2833 Patienten einschlossen, wurden das Überleben und die Tumorprogression untersucht. Vier dieser fünf Studien waren doppelblind, placebokontrolliert, 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 placebokontrollierten Studien betrugen 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 Tumore, rekombinantes humanes Erythropoetin erhielten. Das Resultat bezüglich der Gesamtüberlebenszeit in diesen Studien ließ sich nicht allein durch die unterschiedliche Thromboseinzidenz und den damit verbundenen Komplikationen zwischen der Kontrollgruppe und der mit ESFs behandelten Gruppe erklären.
Zudem wurde ein systematischer Review von 57 klinischen Studien mit mehr als 9000 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 8167 Patienten).
Ein erhöhtes relatives Risiko für thromboembolische Ereignisse (RR 1,67, 95% KI: 1,35; 2,06; 35 Studien und 6769 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 übereinstim-

mend auf eine signifikante Erhöhung des relativen Risikos für thromboembolische Ereignisse bei Tumorpatienten, 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 verabreicht 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 – 2,1 μg/kg alle 4 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 oder 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 den 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-∞]) beobachtet. Dieser Unterschied war jedoch weniger als der 2-fache Bereich der AUC(0-∞), der für pädiatrische Patienten beobachtet wurde. Nach subkutaner Anwendung war die AUC(0-∞) bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz vergleichbar. Nach subkutaner und intravenöser Anwendung war auch die Halbwertszeit bei erwachsenen und pädiatrischen 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 zeigten über einen breiten Dosierungsbereich (0,5 – 8 μg/kg wöchentlich und 3 – 9 μg/kg alle zwei Wochen) eine dosislineare 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 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, welche mit den erwarteten pharmakologischen Wirkungen korrespondierten. Unerwünschte Ereignisse bei sehr hohen Dosierungen wurden alle einer verstärkten pharmakologischen Wirkung (herabgesetzte Gewebsperfusion aufgrund erhöhter Blutviskosität) zugeschrieben. Diese schlossen sowohl Knochenmarksfibrose 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 Potential, 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 Potential 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 post-

natale 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 15 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze.
0,375 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 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 rost-

freien 27 Gauge Injektionsnadel. Packungsgröße mit 1 oder 4 Fertigspritzen.
Die Fertigspritzen sind entweder in einer Blisterpackung verpackt (1er- und 4er Packung), mit oder ohne automatischem Nadelschutz, oder ohne Blisterpackung (nur 1er-Packung).
Die Nadelkappe der Fertigspritze enthält getrockneten Naturkautschuk (ein Latexderivat). Siehe Abschnitt 4.4.

Aranesp 10 Mikrogramm Injektionslösung in einem Fertigpen.
0,4 ml Injektionslösung (25 µg/ml Darbepoetin alfa) in einem Fertigpen mit einer Spritze aus Glas (Glasart I) mit einer rostfreien 27 Gauge Injektionsnadel. Packungsgröße mit 1 oder 4 Fertigpens.

Aranesp 15 Mikrogramm Injektionslösung in einem Fertigpen.
0,375 ml Injektionslösung (40 µg/ml Darbepoetin alfa) in einem Fertigpen mit einer Spritze aus Glas (Glasart I) mit einer rostfreien 27 Gauge Injektionsnadel. Packungsgröße mit 1 oder 4 Fertigpens.

Aranesp 20 Mikrogramm Injektionslösung in einem Fertigpen.
0,5 ml Injektionslösung (40 µg/ml Darbepoetin alfa) in einem Fertigpen mit einer Spritze aus Glas (Glasart I) mit einer rostfreien 27 Gauge Injektionsnadel. Packungsgröße mit 1 oder 4 Fertigpens.

Aranesp 30 Mikrogramm Injektionslösung in einem Fertigpen.
0,3 ml Injektionslösung (100 µg/ml Darbepoetin alfa) in einem Fertigpen mit einer Spritze aus Glas (Glasart I) mit einer rostfreien 27 Gauge Injektionsnadel. Packungsgröße mit 1 oder 4 Fertigpens.

Aranesp 40 Mikrogramm Injektionslösung in einem Fertigpen.
0,4 ml Injektionslösung (100 µg/ml Darbepoetin alfa) in einem Fertigpen mit einer Spritze aus Glas (Glasart I) mit einer rostfreien 27 Gauge Injektionsnadel. Packungsgröße mit 1 oder 4 Fertigpens.

Aranesp 50 Mikrogramm Injektionslösung in einem Fertigpen.
0,5 ml Injektionslösung (100 µg/ml Darbepoetin alfa) in einem Fertigpen mit einer Spritze aus Glas (Glasart I) mit einer rostfreien 27 Gauge Injektionsnadel. Packungsgröße mit 1 oder 4 Fertigpens.

Aranesp 60 Mikrogramm Injektionslösung in einem Fertigpen.
0,3 ml Injektionslösung (200 µg/ml Darbepoetin alfa) in einem Fertigpen mit einer Spritze aus Glas (Glasart I) mit einer rostfreien 27 Gauge Injektionsnadel. Packungsgröße mit 1 oder 4 Fertigpens.

Aranesp 80 Mikrogramm Injektionslösung in einem Fertigpen.
0,4 ml Injektionslösung (200 µg/ml Darbepoetin alfa) in einem Fertigpen mit einer Spritze aus Glas (Glasart I) mit einer rostfreien 27 Gauge Injektionsnadel. Packungsgröße mit 1 oder 4 Fertigpens.

Aranesp 100 Mikrogramm Injektionslösung in einem Fertigpen.
0,5 ml Injektionslösung (200 µg/ml Darbepoetin alfa) in einem Fertigpen mit einer Spritze aus Glas (Glasart I) mit einer rostfreien 27 Gauge Injektionsnadel. Packungsgröße mit 1 oder 4 Fertigpens.

Aranesp 130 Mikrogramm Injektionslösung in einem Fertigpen.
0,65 ml Injektionslösung (200 µg/ml Darbepoetin alfa) in einem Fertigpen mit einer Spritze aus Glas (Glasart I) mit einer rostfreien 27 Gauge Injektionsnadel. Packungsgröße mit 1 oder 4 Fertigpens.

Aranesp 150 Mikrogramm Injektionslösung in einem Fertigpen.
0,3 ml Injektionslösung (500 µg/ml Darbepoetin alfa) in einem Fertigpen mit einer Spritze aus Glas (Glasart I) mit einer rostfreien 27 Gauge Injektionsnadel. Packungsgröße mit 1 oder 4 Fertigpens.

Aranesp 300 Mikrogramm Injektionslösung in einem Fertigpen.
0,6 ml Injektionslösung (500 µg/ml Darbepoetin alfa) in einem Fertigpen mit einer Spritze aus Glas (Glasart I) mit einer rostfreien 27 Gauge Injektionsnadel. Packungsgröße mit 1 oder 4 Fertigpens.

Aranesp 500 Mikrogramm Injektionslösung in einem Fertigpen.
1 ml Injektionslösung (500 µg/ml Darbepoetin alfa) in einem Fertigpen mit einer Spritze aus Glas (Glasart I) mit einer rostfreien 27 Gauge Injektionsnadel. Packungsgröße mit 1 oder 4 Fertigpens.
Die Nadelkappe des Fertigpens enthält getrockneten Naturkautschuk (ein Latexderivat). Siehe Abschnitt 4.4.

Aranesp 25 Mikrogramm Injektionslösung in einer Durchstechflasche.
1 ml Injektionslösung (25 µg/ml Darbepoetin alfa) in einer Durchstechflasche aus Glas (Glasart I) mit fluoropolymerbeschichtetem Elastomerstopfen und einem Aluminiumsiegel mit „Flip-off“ Staubschutzdeckel. Packungsgröße mit 1 oder 4 Durchstechflaschen.

Aranesp 40 Mikrogramm Injektionslösung in einer Durchstechflasche.
1 ml Injektionslösung (40 µg/ml Darbepoetin alfa) in einer Durchstechflasche aus Glas (Glasart I) mit fluoropolymerbeschichtetem Elastomerstopfen und einem Aluminiumsiegel mit „Flip-off“ Staubschutzdeckel. Packungsgröße mit 1 oder 4 Durchstechflaschen.

Aranesp 60 Mikrogramm Injektionslösung in einer Durchstechflasche.
1 ml Injektionslösung (60 µg/ml Darbepoetin alfa) in einer Durchstechflasche aus Glas (Glasart I) mit fluoropolymerbeschichtetem Elastomerstopfen und einem Aluminiumsiegel mit „Flip-off“ Staubschutzdeckel. Packungsgröße mit 1 oder 4 Durchstechflaschen.

Aranesp 100 Mikrogramm Injektionslösung in einer Durchstechflasche.
1 ml Injektionslösung (100 µg/ml Darbepoetin alfa) in einer Durchstechflasche aus Glas (Glasart I) mit fluoropolymerbeschichtetem Elastomerstopfen und einem Aluminiumsiegel mit „Flip-off“ Staubschutzdeckel. Packungsgröße mit 1 oder 4 Durchstechflaschen.

Aranesp 200 Mikrogramm Injektionslösung in einer Durchstechflasche.
1 ml Injektionslösung (200 µg/ml Darbepoetin alfa) in einer Durchstechflasche aus Glas (Glasart I) mit flu-

oropolymerbeschichtetem Elastomerstopfen und einem Aluminiumsiegel mit „Flip-off“ Staubschutzdeckel. Packungsgröße mit 1 oder 4 Durchstechflaschen.

Aranesp 300 Mikrogramm Injektionslösung in einer Durchstechflasche.

1 ml Injektionslösung (300 µg/ml Darbepoetin alfa) in einer Durchstechflasche aus Glas (Glasart I) mit fluoropolymerbeschichtetem Elastomerstopfen und einem Aluminiumsiegel mit „Flip-off“ Staubschutzdeckel. Packungsgröße mit 1 oder 4 Durchstechflaschen.

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.

Der Aranesp (SureClick) Fertigpen gibt jeweils die gesamte Dosis ab.

Aranesp ist ein steriles, aber nicht konserviertes 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
NL-4817 ZK Breda
Niederlande

8. Zulassungsnummer

EU/1/01/185/045, 057

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

28. Februar 2005 / 19. Mai 2006

10. Stand der Information

November 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.