Silapo 6 000 I.E./0,6 ml-Injektionslösung in Fertigspritze

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

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

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Fertigspritze enthält 0,30 mg Phenylalanin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Injektionslösung in Fertigspritze.

Klare, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Behandlung der symptomatischen Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten:
  - Behandlung der Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten unter Hämodialysebehandlung und bei Erwachsenen unter Peritonealdialysebehandlung (siehe Abschnitt 4.4).
  - Behandlung der schweren symptomatischen renalen Anämie bei Erwachsenen mit Niereninsuffizienz, die noch nicht dialysepflichtig sind (siehe Abschnitt 4.4).
- Behandlung der Anämie und Reduktion des Transfusionsbedarfs bei Erwachsenen, die wegen solider Tumore bzw. eines malignen Lymphoms oder multiplen Myeloms eine Chemotherapie erhalten und bei denen das Risiko einer Transfusion auf Grund des Allgemeinzustandes (z.B. kardiovaskulärer Status, vorbestehende Anämie bei Beginn der Chemotherapie) besteht.
- Silapo kann zur Steigerung der autologen Blutgewinnung bei Patienten in einem Eigenblutspendeprogramm eingesetzt werden. Die Anwendung in dieser Indikation muss gegenüber dem bekannten Risiko thrombembolischer Ereignisse abgewogen werden. Es sollten nur Patienten mit mittelschwerer Anämie (kein Eisenmangel) behandelt werden, falls blutsparende Maßnahmen nicht verfügbar oder unzureichend sind, sofern der geplante größere operative Eingriff große Mengen an Blut erfordert (4 oder mehr Einheiten Blut bei Frauen bzw. 5 oder mehr Einheiten Blut bei Männern).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Einleitung der Behandlung mit Silapo muss unter der Aufsicht von Ärzten erfolgen, die Erfahrung mit der Behandlung von Patienten mit den oben aufgeführten Indikationen haben.

Dosierung

- ***Behandlung der symptomatischen Anämie bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz***

Silapo kann subkutan oder intravenös gegeben werden.

Die Hämoglobin-Zielkonzentration liegt zwischen 10 und 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l), außer bei pädiatrischen Patienten, bei denen die Hämoglobinkonzentration zwischen 9,5 und 11 g/dl (5,9-6,8 mmol/l) liegen sollte. Die Obergrenze der Hämoglobin-Zielkonzentration sollte nicht überschritten werden.

Symptome einer Anämie und Anämie-Folgeerscheinungen können abhängig von Alter, Geschlecht und Gesamtbelastung an Erkrankungen unterschiedlich sein; daher ist die Beurteilung des individuellen klinischen Verlaufs und Krankheitszustands durch den Arzt erforderlich. Silapo sollte subkutan oder intravenös gegeben werden, um die Hämoglobinkonzentration auf nicht höher als 12 g/dl (7,5 mmol/l) anzuheben. Aufgrund intraindividueller Variabilität können gelegentlich bei einem Patienten individuelle Hämoglobinwerte über oder unter der Hämoglobin-Zielkonzentration beobachtet werden. Angesichts dieser Hämoglobinschwankungen sollte über eine entsprechende Dosisanpassung versucht werden, die Hämoglobin-Zielkonzentration von 10 g/dl (6,2 mmol/l) bis 12 g/dl (7,5 mmol/l) zu erreichen.

Ein anhaltender Hämoglobinwert über 12 g/dl 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 Hämoglobins 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 Patienten sollten engmaschig überwacht werden, um sicherzustellen, dass die niedrigste zugelassene Dosis von Silapo angewandt wird, um die Symptome der Anämie adäquat zu kontrollieren.

Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und klinisch evidenter ischämischer Herzerkrankung oder dekompensierter Herzinsuffizienz sollte die Hämoglobinkonzentration in der Erhaltungsphase die Obergrenze der Hämoglobin-Zielkonzentration nicht übersteigen.

Erwachsene unter Hämodialyse

Silapo kann subkutan oder intravenös gegeben werden.

Die Behandlung unterteilt sich in zwei Phasen:

1. ***Korrekturphase:*** 50 I.E. pro kg Körpergewicht werden 3-mal pro Woche gegeben. Falls eine Dosisanpassung erforderlich ist, sollte diese schrittweise in mindestens vierwöchigen Abständen erfolgen. Mit jedem Schritt sollte die Dosis um 25 I.E. pro kg 3-mal pro Woche erhöht bzw. reduziert werden.
2. ***Erhaltungsphase:*** Dosisanpassung zur Stabilisierung der Hämoglobinwerte (Hb) auf dem gewünschten Niveau: Hb im Bereich zwischen 10 und 12 g/dl (6,2 – 7,5 mmol/l). Die empfohlene wöchentliche Gesamtdosis beträgt 75 bis 300 I.E./kg.

Die verfügbaren klinischen Daten deuten darauf hin, dass Patienten mit anfänglich sehr niedrigen Hämoglobinwerten (<6 g/dl bzw.<3,75 mmol/l) eine höhere Erhaltungsdosis benötigen als Patienten, bei denen die anfängliche Anämie weniger schwer ausgeprägt ist (Hb >8 g/dl bzw. >5 mmol/l).

Pädiatrische Patienten unter Hämodialyse

Die Behandlung unterteilt sich in zwei Phasen:

1. ***Korrekturphase:*** 50 I.E. pro kg Körpergewicht werden 3-mal pro Woche intravenös gegeben. Falls eine Dosisanpassung erforderlich ist, sollte diese schrittweise um jeweils 25 I.E. pro kg 3-mal pro Woche in mindestens vierwöchigen Abständen erfolgen, bis der Zielwert erreicht ist.
2. ***Erhaltungsphase:*** Dosisanpassung zur Stabilisierung der Hämoglobinwerte (Hb) auf dem gewünschten Niveau: Hb im Bereich zwischen 9,5 und 11 g/dl (5,9 – 6,8 mmol/l).

Im Allgemeinen sind bei Kindern und Jugendlichen mit einem Körpergewicht von unter 30 kg höhere Erhaltungsdosen erforderlich als bei Patienten über 30 kg und bei Erwachsenen. In klinischen Prüfungen wurden nach sechsmonatiger Behandlung die folgenden Erhaltungsdosen festgestellt:

	Dosis (I.E./kg, gegeben 3-mal pro Woche)	
Körpergewicht (kg)	***Median***	***Übliche Erhaltungsdosis***
<10	100	75 – 150
10 – 30	75	60 – 150
>30	33	30 – 100

Die vorliegenden klinischen Daten lassen darauf schließen, dass bei Patienten mit anfänglich sehr niedrigen Hämoglobinwerten (<6,8 g/dl bzw. <4,25 mmol/l) eine höhere Erhaltungsdosis erforderlich sein könnte als bei Patienten, deren Hämoglobinwerte anfangs höher sind (>6,8 g/dl bzw. >4,25 mmol/l).

Erwachsene unter Peritonealdialyse

Silapo kann subkutan oder intravenös gegeben werden.

Die Behandlung unterteilt sich in zwei Phasen:

1. ***Korrekturphase:*** Anfangsdosis: 50 I.E. pro kg Körpergewicht werden 2-mal pro Woche gegeben.
2. ***Erhaltungsphase:*** Dosisanpassung zur Stabilisierung der Hämoglobinwerte (Hb) auf dem gewünschten Niveau (Hb im Bereich zwischen 10 und 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l). Die Erhaltungsdosis liegt im Bereich zwischen 25 und 50 I.E. pro kg 2-mal pro Woche, verteilt auf zwei gleichgroße Dosen.

– ***Erwachsene mit Niereninsuffizienz, die noch nicht dialysepflichtig sind***

Silapo kann subkutan oder intravenös gegeben werden.

Die Behandlung unterteilt sich in zwei Phasen:

1. ***Korrekturphase:*** Anfangsdosis: 50 I.E. pro kg Körpergewicht werden 3-mal pro Woche gegeben, falls erforderlich mit einer Dosissteigerung in Schritten von 25 I.E./kg (3-mal pro Woche), bis der gewünschte Zielwert erreicht ist (dies sollte schrittweise in mindestens vierwöchigen Abständen erfolgen).
2. ***Erhaltungsphase:*** Dosisanpassung zur Stabilisierung der Hämoglobinwerte (Hb) auf dem gewünschten Niveau: Hb im Bereich zwischen 10 und 12 g/dl (6,2 – 7,5 mmol/l). Die Erhaltungsdosis liegt im Bereich zwischen 17 und 33 I.E. pro kg 3-mal pro Woche.

Die maximale Dosis von 200 I.E./kg 3-mal pro Woche sollte nicht überschritten werden.

– ***Behandlung von Patienten mit chemotherapiebedingter Anämie***

Bei Patienten mit Anämie [z.B. Hämoglobinkonzentration ≤10 g/dl (6,2 mmol/l)] sollte die Behandlung mit Silapo mittels subkutaner Applikation erfolgen. Symptome einer Anämie und Anämie-Folgeerscheinungen können abhängig von Alter, Geschlecht und Gesamtbelastung an Erkrankungen unterschiedlich sein; daher ist die Beurteilung des individuellen klinischen Verlaufs und Krankheitszustands durch den Arzt erforderlich.

Aufgrund intraindividueller Variabilität können gelegentlich bei einem Patienten individuelle Hämoglobinwerte über oder unter der Hämoglobin-Zielkonzentration beobachtet werden. Angesichts dieser Hämoglobinvariabilität sollte über eine entsprechende Dosisanpassung versucht werden, die Hämoglobin-Zielkonzentration von 10 g/dl (6,2 mmol/l) bis 12 g/ dl (7,5 mmol/l) zu erreichen. 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.

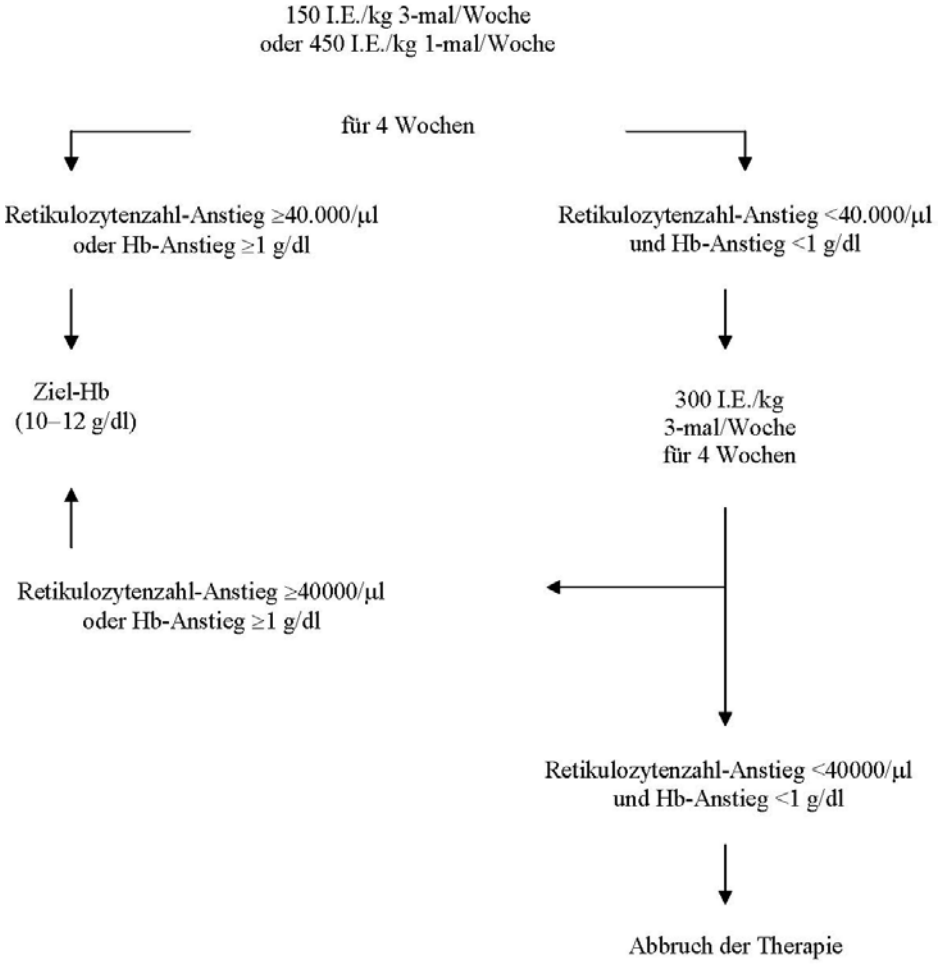
Die Patienten sollten engmaschig überwacht werden, um sicherzustellen, dass die niedrigste zugelassene Dosis von Silapo angewandt wird, um die Symptome der Anämie adäquat zu kontrollieren.

Nach Beendigung der Chemotherapie sollte die Silapo-Behandlung 1 Monat fortgesetzt werden.

Die Anfangsdosis beträgt 150 I.E. pro kg Körpergewicht, 3-mal pro Woche subkutan gegeben. Alternativ kann Silapo auch mit einer Initialdosis von 450 I.E. pro kg 1-mal wöchentlich subkutan gegeben werden.

Wenn nach 4 Behandlungswochen der Hämoglobinwert um mindestens 1 g/dl (0,62 mmol/l) oder die Reti-

kulozytenzahl um mindestens 40 000 Zellen/µl gegenüber dem jeweiligen Ausgangswert angestiegen ist, sollte die Dosis von 150 I.E./ kg 3-mal pro Woche bzw. 450 I.E./kg 1-mal pro Woche beibehalten werden. Beträgt der Anstieg des Hämoglobins weniger als 1 g/dl (<0,62 mmol/l) bzw. der Retikulozytenzahl weniger als 40 000 Zellen/µl gegenüber dem jeweiligen Ausgangswert, wird die Dosis auf 300 I.E./kg 3-mal pro Woche erhöht. Wenn nach weiteren 4 Behandlungswochen mit 300 I.E./kg 3-mal pro Woche der Hämoglobinspiegel um ≥1 g/dl (0,62 mmol/l) oder die Retikulozytenzahl um ≥40 000 Zellen/µl angestiegen ist, sollte die Dosis von 300 I.E./kg 3-mal pro Woche beibehalten werden. Beträgt jedoch der Anstieg des Hämoglobins weniger als 1 g/dl (<0,62 mmol/l) und der Retikulozytenzahl weniger als 40 000 Zellen/µl, ist ein Ansprechen auf die Silapo-Therapie unwahrscheinlich und die Behandlung sollte abgebrochen werden.
Die empfohlene Dosierung wird in folgendem Diagramm beschrieben:



Nach Erreichen des Behandlungsziels bei einem individuellen Patienten sollte die Dosis um 25-50% reduziert werden, um die erreichte Hämoglobinkonzentration beizubehalten. Eine angemessene Dosistitration sollte erfolgen.

Dosisanpassung

Wenn der Hämoglobinwert pro Monat um mehr als 2 g/dl (>1,25 mmol/l) ansteigt, sollte die Silapo-Dosis um circa 25 - 50% reduziert werden. Falls der Hämoglobinwert 12 g/dl (7,5 mmol/l) übersteigt, wird die Behandlung unterbrochen, bis der Wert auf 12 g/dl (7,5 mmol/l) oder unter diesen Wert gefallen ist. Die Wiederaufnahme der Therapie erfolgt dann mit einer im Vergleich zur zuletzt angewendeten Dosis um 25% reduzierten Dosis.

– ***Erwachsene, die an einem autologen Blutspendeprogramm teilnehmen***

Silapo sollte intravenös gegeben werden.
Silapo ist zum Zeitpunkt der Blutspende nach Abschluss der Blutentnahme zu gegeben.
Patienten mit leichter Anämie (Hämatokrit von 33 – 39%), bei denen die vorsorgliche Einlagerung von ≥4 Blutkonserven geplant ist, sollten Silapo in einer Dosis von 600 I.E./kg 2-mal pro Woche für 3 Wochen vor dem operativen Eingriff erhalten.
Bei allen mit Silapo behandelten Patienten ist während des gesamten Behandlungszeitraums eine adäquate Eisensubstitution (z.B. 200 mg elementares Eisen oral pro Tag) durchzuführen. Um hohe Eisenreserven vor Beginn der Silapo-Therapie zu erhalten, sollte mit einer oralen Eisensubstitution so früh wie möglich begonnen werden, z.B. einige Wochen vor Beginn des autologen Blutspendeprogramms.

Art der Anwendung

Intravenöse Injektion
Die Gabe sollte in Abhängigkeit von der Gesamtdosis und über mindestens 1 – 5 Minuten erfolgen. Bei Hämodialyse-Patienten kann während der Dialysesitzung eine Bolusinjektion über einen geeigneten venösen Port des Dialyseschlauchs gegeben werden. Alternativ kann am Ende der Dialysesitzung die Injektion in den Schlauch der Fistelkanüle erfolgen, wobei durch anschließende Gabe von 10 ml 9 mg/ml (0,9%ige) Natriumchlorid-Injektionslösung der Schlauch gespült wird um sicherzustellen, dass das Arzneimittel vollständig in den Kreislauf gelangt.
Bei Patienten, die auf die Behandlung mit "Grippe-ähnlichen" Symptomen reagieren, ist eine langsamere Injektion vorzuziehen.
Silapo darf nicht als intravenöse Infusion gegeben werden.
Silapo darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden (siehe Abschnitt 6.2).
Subkutane Injektion
Generell sollte pro Injektionsstelle ein Volumen von maximal 1 ml nicht überschritten werden. Wenn größere Volumina gegeben werden müssen, sollten diese auf mehrere Injektionsstellen verteilt werden.
Die Injektionen werden in die Gliedmaßen (Oberschenkel) oder in die vordere Bauchwand gegeben.
Anweisungen zur Handhabung des Arzneimittels bei der Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

– Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
– Patienten, bei denen nach Behandlung mit einem Erythropoetin eine Erythroblastopenie (Pure Red Cell-Aplasie, PRCA) auftrat, dürfen weder Silapo noch irgendein anderes Erythropoetin erhalten (siehe Abschnitt 4.4).
– Unkontrollierte Hypertonie.
– Beim Anwendungsgebiet "Steigerung der autologen Blutgewinnung": Herzinfarkt oder Schlaganfall innerhalb eines Monats vor der Behandlung, instabile Angina pectoris, erhöhtes Risiko tiefer Venenthrombosen (z.B. anamnestisch bekannte Thrombembolien).
– Patienten, bei denen aus irgendeinem Grund keine adäquate Thromboseprophylaxe durchgeführt werden kann.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein
Wie bei allen Patienten, die Erythropoetin erhalten, kann unter Behandlung mit Silapo der Blutdruck ansteigen. Der Blutdruck sollte bei allen Patienten (sowohl Epoetinbehandlungs-naive als auch bereits mit Epoetin behandelte Patienten) vor der Behandlung, zu Beginn und während der Behandlung mit Silapo engmaschig überwacht und gegebenenfalls eingestellt werden. Es kann eine zusätzliche oder verstärkte blutdrucksenkende Therapie erforderlich sein. Wenn der Blutdruck nicht ausreichend eingestellt werden kann, sollte die Behandlung mit Silapo beendet werden.
Silapo sollte bei Epilepsie und chronischer Leberinsuffizienz mit Vorsicht angewendet werden.
Während der Behandlung mit Erythropoetin kann es innerhalb des Normbereiches zu einem leichten dosisabhängigen Anstieg der Thrombozytenzahl kommen. Dieser ist bei fortgesetzter Behandlung rückläufig. Es wird empfohlen, die Thrombozytenzahl während der ersten 8 Wochen der Behandlung regelmäßig zu überwachen.
Vor Einleiten und während der Therapie mit Silapo sind andere mögliche Ursachen der Anämie (Eisenmangel, Hämolyse, Blutverlust, Mangel an Vitamin B_{12} oder Folsäure) abzuklären und gegebenenfalls zu behandeln. In den meisten Fällen kommt es gleichzeitig mit dem Anstieg des Hämatokrits zu einem Absinken der Serum-Ferritinkonzentration. Für das Erzielen eines optimalen Ansprechens auf Erythropoetin müssen ausreichende Eisenreserven sichergestellt werden:
– für Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, deren Serum-Ferritinkonzentration unter 100 ng/ml liegt, wird eine orale Eisensubstitution empfohlen, z.B. 200 - 300 mg/Tag (100 – 200 mg/Tag bei pädiatrischen Patienten).
– für alle Tumorpatienten, bei denen die Transferrinsättigung weniger als 20% beträgt, wird eine orale Eisensubstitution mit 200 - 300 mg/Tag empfohlen.

Alle genannten zusätzlichen Anämieursachen müssen bei der Entscheidung über die Steigerung der Erythropoetindosis bei Tumorpatienten sorgfältig in Betracht gezogen werden.
Bei einer paradoxen Abnahme des Hämoglobinwerts und Ausbildung einer schweren Anämie in Zusammenhang mit einer niedrigen Retikulozytenzahl ist die Behandlung mit Epoetin abzubrechen und einen Test auf Anti-Erythropoetin-Antikörper durchzuführen. Entsprechende Fälle sind bei Hepatitis C-Patienten berichtet worden, die mit Interferon und Ribavirin behandelt wurden und gleichzeitig Epoetin erhielten. Epoetine sind nicht für die Behandlung einer Hepatitis C-assoziierten Anämie bestimmt.
Um die Rückverfolgbarkeit von Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffen (ESAs) zu verbessern, sollte die Bezeichnung des verordneten ESAs eindeutig in der Patientenakte vermerkt werden.
Perioperativ sind stets die Maßgaben der Good Practice des Blutmanagements zu beachten.
Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

Hämoglobinkonzentration
Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz sollte bei Erhaltungstherapie die unter Abschnitt 4.2 empfohlene Obergrenze der Hämoglobin-Zielkonzentration nicht überschritten werden. In klinischen Studien wurden ein erhöhtes Mortalitätsrisiko und Risiko für schwerwiegende kardiovaskuläre oder zerebrovaskuläre Ereignisse einschließlich Schlaganfall beobachtet, wenn Erythropoese-stimulierende Wirkstoffe (ESA) mit einer Hämoglobin-Zielkonzentration von über 12 g/dl (7,5 mmol/l) gegeben wurden.
Kontrollierte klinische Studien haben keinen signifikanten Nutzen gezeigt, der auf die Gabe von Epoetinen zurückzuführen ist, wenn die Hämoglobinkonzentration über den für die Kontrolle der Anämiesymptome und die Vermeidung von Bluttransfusionen erforderliche Konzentration gesteigert wird. Der Hämoglobinspiegel sollte engmaschig kontrolliert werden, bis sich der Hb-Wert stabilisiert hat. Danach sollten Messungen in regelmäßigen zeitlichen Abständen erfolgen. Der Anstieg des Hämoglobinspiegels sollte pro Monat circa 1 g/dl (0,62 mmol/l) betragen und nicht mehr als 2 g/dl (1,25 mmol/l) pro Monat ausmachen, um das Risiko einer Entstehung oder einer Zunahme der Hypertonie zu minimieren.
Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, denen Silapo subkutan verabreicht wird, sollten regelmäßig Kontrollen hinsichtlich eines Wirkverlustes, definiert als ein Nicht-oder vermindertes Ansprechen einer Silapo-Therapie bei Patienten, die zuvor auf eine solche Therapie angesprochen haben, durchgeführt werden. Dieses zeigt sich durch eine anhaltende Verminderung der Hämoglobinwerte trotz Steigerung der Silapo-Dosis.
Bei fehlendem Ansprechen auf Erythropoetin ist unverzüglich nach ursächlichen Faktoren zu suchen. Diese können sein: Eisen-, Folsäure- oder Vitamin B_{12}-Mangel, Aluminiumintoxikation, interkurrente Infektionen, Entzündungs- oder Traumaepisoden, okkulter Blutverlust, Hämolyse oder Knochenmarksfibrose jeglicher Ursache.
Sehr selten wurde von Fällen einer antikörpervermittelten PRCA bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz berichtet, denen Erythropoetin subkutan gegeben worden war. Bei Patienten mit plötzlichem Wirkverlust, definiert als Verminderung der Hämoglobinwerte (1-2 g/dl pro Monat) mit erhöhtem Bedarf an Transfusionen, sollte der Retikulozytenwert bestimmt und nach typischen Ursachen fehlenden Ansprechens (z.B. Eisen-, Folsäure- oder Vitamin B_{12}-Mangel, Aluminiumintoxikation, Infektion oder Entzündung, Blutverlust, Hämolyse) gesucht werden. Wenn sich keine Ursache nachweisen lässt, ist eine Knochenmarkuntersuchung auf PRCA in Betracht zu ziehen.
Wenn die Diagnose PRCA gestellt wird, muss die Therapie mit Silapo unverzüglich abgebrochen werden und es ist eine Untersuchung auf Erythropoetin-Antikörper in Betracht zu ziehen. Der Patient darf nicht auf ein anderes Erythropoetin-haltiges Arzneimittel umgestellt werden, weil Erythropoetin-Antikörper mit anderen Erythropoetinen kreuzreagieren. Andere Ursachen einer Erythroblastopenie sollten ausgeschlossen und eine geeignete Therapie eingeleitet werden.
Zur Überprüfung eines eventuellen Wirksamkeitsverlusts bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz werden Kontrollen der Retikozytenzahl in regelmäßigen Abständen empfohlen.
In Einzelfällen wurde über Hyperkaliämie berichtet. Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz kann die Korrektur der Anämie zu gesteigertem Appetit und damit zu vermehrter Kalium- und Proteinaufnahme führen. Die Dialysemodalitäten müssen daher möglicherweise periodisch angepasst werden, um Harnstoff, Kreatinin und Kalium im gewünschten Bereich zu behalten. Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz sollten die Serumelektrolyte überwacht werden. Bei erhöhtem oder steigendem Kaliumwert sollte erwogen werden, die Silapo-Therapie bis zur Normalisierung der Kaliumwerte zu unterbrechen.
Im Verlauf der Therapie mit Erythropoetin ist aufgrund des erhöhten Hämatokrits häufig eine Steigerung der Heparindosis während der Hämodialyse notwendig. Bei nicht optimaler Heparinisierung ist ein Verschluss des Dialysesystems möglich.
Nach zur Zeit vorliegenden Erkenntnissen wird durch die Behandlung der Anämie mit Silapo bei Erwachsenen mit Niereninsuffizienz, die noch nicht dialysepflichtig sind, das Fortschreiten der Niereninsuffizienz nicht beschleunigt.
Erwachsene Tumorpatienten mit symptomatischer Anämie unter einer Chemotherapie
Bei Tumorpatienten unter Chemotherapie ist bei der Beurteilung, ob die Silapo-Therapie erfolgreich ist (Patienten, die möglicherweise transfundiert werden müssen) zu bedenken, dass nach der Anwendung von Erythropoetin 2 – 3 Wochen vergehen können, bis Erythropoetin-induzierte Erythrozyten auftreten.
Die Hämoglobinspiegel sollten bis zum Erreichen eines stabilen Wertes engmaschig kontrolliert werden und auch regelmäßig danach. Wenn die Hämoglobinkonzentration pro Monat um mehr als 2 g/dl (1,25 mmol/l) ansteigt oder der Hämoglobinspiegel mehr als 12 g/dl (7,5 mmol/l) beträgt, sind die in Abschnitt 4.2 genannten Hinweise zur Dosisanpassung genau zu beachten, um mögliche Risikofaktoren thrombotischer Ereignisse zu minimieren (siehe Abschnitt 4.2).
Da bei Tumorpatienten, die Erythropoetine gegeben bekommen, eine erhöhte Inzidenz von thrombotischen, vaskulären Ereignissen (TVE) beobachtet werden konnte (siehe Abschnitt 4.8), sollte das Risiko gegenüber den aus der Behandlung (mit Silapo) abgeleiteten Vorteilen sehr sorgfältig abgewogen werden. Dies gilt besonders bei Tumorpatienten mit einem erhöhten Risiko für TVE, z.B. Adipositas oder bei Patienten mit TVE in der Anamnese (z.B. tiefe Venenthrombosen oder Lungenembolien).
Erwachsene Chirurgie-Patienten in einem Eigenblutspendeprogramm

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

Auswirkungen auf das Tumorwachstum

Epoetine sind Wachstumsfaktoren, die in erster Linie die Produktion roter Blutzellen anregen. Erythropoetin-Rezeptoren können auf der Oberfläche verschiedener Tumorzellen vorhanden sein. Wie bei allen Wachstumsfaktoren sollte bedacht werden, dass Epoetine das Wachstum von Tumoren jeglicher Art stimulieren können. In mehreren kontrollierten Studien zeigten Epoetine keine Verbesserung des Gesamtüberlebens oder eine Verminderung des Risikos der Tumorprogression bei Tumorpatienten mit symptomatischer Anämie.

Verschiedene kontrollierte klinische Studien, in denen Epoetine an Patienten mit verschiedenen, häufig vorkommenden Tumoren wie z.B. Plattenepithelkarzinom von Kopf und Hals, Lungenkarzinom und Mammakarzinom verabreicht wurden, zeigte sich eine ungeklärt erhöhte Mortalität.

In kontrollierten klinischen Studien wurde bei Anwendung von Epoetin alfa und anderen ESAs folgendes beobachtet:

– verkürzte Zeit bis zur Tumorprogression bei Patienten mit fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren, die eine Strahlentherapie erhielten, wenn eine Hämoglobin-Zielkonzentration über 14 g/dl (8,7 mmol/l) angestrebt wurde,
– kürzeres Gesamtüberleben und erhöhte Sterblichkeit, die auf eine Krankheitsprogression nach 4 Monaten bei Patienten mit metastasierendem Brustkrebs, die eine Chemotherapie erhielten, zurückgeführt wurde, wenn eine Hämoglobin-Zielkonzentration von 12 - 14 g/dl (7,5 – 8,7 mmol/l) angestrebt wurde,
– erhöhtes Mortalitätsrisiko, wenn eine Hämoglobin-Zielkonzentration von 12 g/dl (7,5 mmol/l) bei Patienten mit aktiver maligner Erkrankung, die weder Chemo- noch Strahlentherapie erhielten, angestrebt wurde. ESAs sind für diese Patientenpopulation nicht indiziert.

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

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

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es gibt keine Hinweise für Auswirkungen einer Erythropoetin-Therapie auf die Verstoffwechselung anderer Arzneimittel.

Da jedoch Ciclosporin an Erythrozyten gebunden wird, besteht potenziell die Möglichkeit einer Wechselwirkung. Wird Erythropoetin zusammen mit Ciclosporin angewendet, sollten die Blutspiegel von Ciclosporin kontrolliert und die Ciclosporindosis dem steigenden Hämatokrit angepasst werden.

Aus in vitro-Untersuchungen an Tumorgeweben ergeben sich keine Hinweise auf eine Wechselwirkung zwischen Epoetin alfa und G-CSF oder GM-CSF bezüglich hämatologischer Differenzierung oder Proliferation.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen keine ausreichenden und gut kontrollierten Studien bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Es ist nicht bekannt, ob exogenes Epoetin zeta in die Muttermilch ausgeschieden wird. Daher sollte Erythropoetin während der Schwangerschaft und Stillzeit nur dann angewendet werden, wenn der zu erwartende Nutzen das mögliche Risiko für den Fetus überwiegt.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Ergebnisse klinischer Prüfungen mit Silapo stehen in Übereinstimmung mit dem Sicherheitsprofil anderer, bereits zugelassener Erythropoetine. Basierend auf den Ergebnissen klinischer Studien mit anderen, bereits zugelassenen Erythropoetinen sind bei ungefähr 8% der mit Erythropoetin behandelten Patienten Nebenwirkungen zu erwarten. Nebenwirkungen unter der Behandlung mit Erythropoetin werden hauptsächlich bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz oder malignen Grunderkrankungen beobachtet. Bei diesen Nebenwirkungen handelt es sich meistens um Kopfschmerzen und dosisabhängigen Blutdruckanstieg. Eine hypertensive Krise mit enzephalopathieähnlichen Symptomen kann auftreten. Als mögliches Warnsignal sollten plötzlich auftretende stechende, migräneartige Kopfschmerzen beachtet werden.

Über thrombotische, vaskuläre Ereignisse wie myokardiale Ischämien, Myokardinfarkte, zerebrovaskuläre Ereignisse (Hirnblutung, Hirninfarkt), transitorische ischämische Attacken, tiefe venöse Thrombosen, arterielle Thrombosen, Lungenembolien, Aneurysmen, Retinalthrombosen und Blutgerinnsel in künstlichen Nieren

wurde bei Patienten unter Erythropoetin-Behandlung berichtet.
Es wurde über das Auftreten von antikörpervermittelter Erythroblastopenie (PRCA) nach monate- bis jahrelanger Behandlung mit Epoetin alfa berichtet. Bei den meisten dieser Patienten wurden Antikörper gegen Erythropoetine beobachtet (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Tabullarische Auflistung der Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: sehr häufig (>1/10), häufig (>1/100 bis <1/10), gelegentlich (>1/1.000 bis < 1/100), selten (>1/10.000 bis <1/1.000), sehr selten (<1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).
Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen in der Reihenfolge mit absteigendem Schweregrad aufgeführt.
Die Häufigkeiten können je nach Indikation variieren.

System-Organklasse	***Häufigkeit***	***Nebenwirkung***
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
	Sehr selten:	Thrombozytose (siehe Abschnitt 4.4).
	Nicht bekannt:	Antikörpervermittelte Erythroblastopenie (PRCA).
Erkrankungen des Immunsystems		
	Selten:	Überempfindlichkeitsreaktionen.
	Sehr selten:	Anaphylaktische Reaktionen.
Erkrankungen des Nervensystems		
	Sehr häufig:	Benommenheit (Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz).
		Kopfschmerzen (Tumorpatienten).
	Häufig:	Schlaganfall.
		Benommenheit (Tumorpatienten).
		Kopfschmerzen (Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz).
	Gelegentlich:	Hirnblutung.
	Nicht bekannt:	Hirninfarkt.
		Hypertensive Enzephalopathie.
		Transitorische ischämische Attacken.
Augenerkrankungen		
	Nicht bekannt:	Retinalthrombosen.
Herzerkrankungen		
	Nicht bekannt:	Myokardinfarkt.
		Myokardiale Ischämien.
Gefäßerkrankungen		
	Häufig:	Tiefe venöse Thrombosen (Tumorpatienten).
		Blutdruckanstieg.
	Nicht bekannt:	Aneurysmen.
		Arterielle Thrombosen.
		Tiefe venöse Thrombosen (Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz).
		Hypertensive Krise.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
	Häufig:	Lungenembolien (Tumorpatienten).
	Nicht bekannt:	Lungenembolien (Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz).
Erkankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		
	Häufig:	Unspezifische Hautausschläge.
	Sehr selten:	Angioödem.
	Nicht bekannt:	Pruritus
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
	Sehr häufig:	Gelenkschmerzen (Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz).
	Häufig:	Gelenkschmerzen (Tumorpatienten).
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
	Sehr häufig:	Grippeähnliche Symptome (Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz).
		Schwächegefühl (Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz).
		Müdigkeit (Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz).
	Häufig:	Grippeähnliche Symptome (Tumorpatienten).
		Schwächegefühl (Tumorpatienten).
		Müdigkeit (Tumorpatienten).

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		
	Häufig:	Blutgerinnsel in künstlichen Nieren

Erwachsene und pädiatrische Hämodialysepatienten, erwachsene Peritonealdialysepatienten und erwachsene Prädialysepatienten mit Niereninsuffizienz.

Die häufigste Nebenwirkung während der Behandlung mit Epoetin alfa ist ein dosisabhängiger Anstieg des Blutdrucks oder die Verschlechterung einer bestehenden Hypertonie. Dieser Blutdruckanstieg kann mit Arzneimitteln behandelt werden. Außerdem wird insbesondere zu Therapiebeginn eine Überwachung des Blutdrucks, empfohlen. Die folgenden Nebenwirkungen kamen auch bei einzelnen Patienten mit normalem oder erniedrigtem Blutdruck vor: Hypertensive Krise mit enzephalopathieähnlichen Symptomen (z.B. Kopfschmerzen und Konfusion) und generalisierte tonisch-klonische Krampfanfälle, die eine sofortige ärztliche und intensivmedizinische Behandlung erforderten. Als mögliches Warnsignal sollten plötzlich auftretende stechende, migräneartige Kopfschmerzen besonders beachtet werden.

Shunt-Thrombosen können vorkommen, besonders bei Patienten mit Neigung zu Hypotonie oder bei Komplikationen an den arteriovenösen Fisteln (z.B. Stenosen, Aneurysmen, etc.). Eine frühzeitige Shuntrevision und Thromboseprophylaxe durch Gabe von z.B. Acetylsalicylsäure wird bei diesen Patienten empfohlen.

Erwachsene Tumorpatienten mit symptomatischer Anämie, die eine Chemotherapie erhalten

Bei mit Epoetin alfa behandelten Patienten kann es zu Bluthochdruck kommen. Daher sollten Hämoglobinwert und Blutdruck sorgfältig überwacht werden.

Eine erhöhte Inzidenz thrombovaskulärer Ereignisse (siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.8 - Allgemein) wurde bei Patienten unter der Behandlung mit Erythropoetinen beobachtet.

Patienten, die präoperativ an einem autologen Blutspendeprogramm teilnehmen

Unabhängig von der Behandlung mit Erythropoetin kann es bei chirurgischen Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen nach wiederholten Blutspenden zu thrombotischen und vaskulären Komplikationen kommen. Daher sollte bei diesen Patienten routinemäßig ein Volumenersatz durchgeführt werden.

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 therapeutische Breite von Erythropoetin ist sehr groß. Überdosierung von Erythropoetin kann zu Wirkungen führen, die die pharmakologischen Effekte des Hormons noch weiter verstärken können. Bei exzessiv hohen Hämoglobinkonzentrationen kann eine Phlebotomie durchgeführt werden. Zusätzliche supportive Maßnahmen sollten nach Bedarf durchgeführt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Antianämika, Erythropoetin.

ATC-Code: B03XA01.

Silapo ist ein biotechnologisch erzeugtes, protein-basiertes Arzneimittel, das im Wesentlichen einem bereits zugelassenen Arzneimittel gleicht. Ausführliche Informationen sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu/ verfügbar.

Pharmakodynamische Wirkungen

Erythropoetin ist ein Glykoprotein, das als Mitose-stimulierender Faktor und Differenzierungshormon die Bildung von Erythrozyten aus Vorläuferzellen des Stammzellkompartiments stimuliert.

Das apparente Molekulargewicht von Erythropoetin beträgt 32 000 – 40 000 Dalton. Der aus 165 Aminosäuren bestehende Proteinanteil des Moleküls macht ungefähr 58% des Gesamtmolekulargewichts aus. Die vier Kohlenhydratketten sind durch drei N-Glykosidbindungen und eine O-Glykosidbindung an das Protein gebunden. Epoetin zeta ist in der Aminosäurensequenz identisch und in der Kohlenhydratzusammensetzung gleichartig zu dem endogenen humanen Erythropoetin, das aus dem Urin anämischer Patienten isoliert wurde.

Die biologische Wirksamkeit von Erythropoetin wurde in verschiedenen Tiermodellen in vivo (gesunde und anämische Ratten, polyzythämische Mäuse) nachgewiesen. Nach Gabe von Erythropoetin steigen die Erythrozytenzahl, der Hb-Wert und die Retikulozytenzahl sowie die ^{59}Fe-Einbaurate an.

Ein erhöhter 3H-Thymidineinbau in die erythoiden kernhaltigen Milzzellen wurde in vivo (Maus-Milzzell-Kultur) nach Inkubation mit Erythropoetin festgestellt. Mit Hilfe von Zellkulturen humaner Knochenmarkszellen konnte gezeigt werden, dass Erythropoetin spezifisch die Erythropoese stimuliert, während die Leukopoese nicht beeinflusst wird. Zytotoxische Wirkungen von Erythropoetin auf die Knochenmarkszellen konnten nicht festgestellt werden.

Wie andere hämatopoetische Wachstumsfaktoren zeigte auch Erythropoetin in vitro stimulierende Eigenschaften gegenüber humanen Endothelzellen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

721 Krebspatienten unter Non-Platin-Chemotherapie wurden in drei Plazebo-kontrollierte Studien aufge-

nommen, es handelte sich dabei um 389 Patienten mit hämatologischen Malignomen (221 mit multiplem Myelom, 144 mit Non-Hodgkin-Lymphom und 24 mit anderen hämatologischen Malignomen) und 332 Patienten mit soliden Tumoren (172 Mammakarzinome, 64 gynäkologische Malignome, 23 Bronchial-, 22 Prostata-, 21 Gastrointestinalkarzinome und 30 Tumore anderer Typen). Zwei großangelegte offene Studien erfolgten an 2.697 Krebspatienten unter Non-Platin-Chemotherapie, es handelte sich dabei um 1.895 Patienten mit soliden Tumoren (683 Mamma- und 260 Bronchialkarzinome, 174 gynäkologische und 300 gasttrointestinale Tumore sowie 478 Tumore anderer Typen) und 802 Patienten mit hämatologischen Malignomen.
In einer prospektiven, randomisierten, Plazebo-kontrollierten Doppelblindstudie an 375 anämischen Patienten mit diversen nicht-myeloischenTumoren unter Non-Platin-Chemotherapie verringerten sich signifikant die mit der Anämie zusammenhängenden Folgeerscheinungen (z.B. Fatigue/Erschöpfung, verminderte Leistungsfähigkeit, Aktivitätsminderung), wie die Untersuchung anhand der folgenden Instrumente und Skalen zeigte: allgemeine Skala des Functional Assessment of Cancer Therapy-Anaemia (FACT-An), Fatigue-Skala des FACT-An sowie die Cancer Linear Analogue Scale (CLAS). In zwei kleineren, randomisierten, Plazebo-kontrollierten Prüfungen fand sich keine signifikante Besserung der anhand der EORTC-QLQ-C30-Skalen bzw, der CLAS bewerteten Parameter der Lebensqualität.
Erythropoetin ist ein Wachstumsfaktor, der in erster Linie die Bildung roter Blutzellen anregt. Erythropoetin-Rezeptoren können auf der Oberfläche verschiedener Tumorzellen vorhanden sein.
Überleben und Tumorprogression wurden in fünf großen kontrollierten Studien mit insgesamt 2.833 Patienten untersucht. Vier dieser Studien waren doppelblinde Plazebo-kontrollierte Studien und bei einer Studie handelte es sich um eine offene Studie. In die Studien wurden entweder Patienten aufgenommen, die eine Chemotherapie erhielten (zwei Studien) oder es wurden Patientenpopulationen untersucht, bei denen Erythropoese-stimulierende Wirkstoffe nicht indiziert sind: Anämie bei Tumorpatienten, die keine Chemotherapie erhielten, und Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren, die eine Strahlentherapie erhielten. In zwei Studien war die Hämoglobin-Zielkonzentration >13 g/dl, in den anderen drei Studien 12-14 g/dl. In der offenen Studie bestand kein Unterschied im Gesamtüberleben zwischen den mit rekombinantem humanen Erythropoetin behandelten Patienten und den Kontrollpatienten. In den vier Plazebo-kontrollierten Studien lag die Hazard-Ratio für das Gesamtüberleben zwischen 1,25 und 2,47 zugunsten der Kontrollen. In diesen Studien zeigte sich bei den mit rekombinantem humanen Erythropoetin behandelten Patienten mit einer Anämie aufgrund verschiedener häufiger Malignome konsistent eine ungeklärte, statistisch signifikant höhere Sterblichkeit als bei den Kontrollen. Das Gesamtüberleben in den Studien konnte nicht hinreichend durch Unterschiede in der Inzidenz von Thrombosen und damit zusammenhängenden Komplikationen bei mit rekombinantem humanen Erythropoetin behandelten Patienten und bei Kontrollen erklärt werden.
Es wurde auch ein systematisches Review mit über 9.000 Tumorpatienten, die an 57 klinischen Studien teilnahmen, durchgeführt. Die Metaanalyse der Daten zum Gesamtüberleben ergab eine Punktschätzung der Hazard-Ratio von 1,08 zugunsten der Kontrollen (95%-Konfidenzintervall: 0,99 - 1,18; 42 Studien und 8.167 Patienten). Es wurde ein erhöhtes relatives Risiko für thromboembolische Ereignisse (RR 1,67; 95%-Konfidenzintervall: 1,35-2,06; 35 Studien und 6.769 Patienten) bei mit rekombinantem humanen Erythropoetin behandelten Patienten beobachtet. Es besteht ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse bei Tumorpatienten, die mit rekombinantem humanen Erythropoetin behandelt werden, und eine negative Auswirkung auf das Gesamtüberleben kann nicht ausgeschlossen werden. Es ist nicht geklärt, wie weit sich diese Ergebnisse auf die Anwendung von rekombinantem humanen Erythropoetin bei Tumorpatienten, die mit Chemotherapie behandelt werden mit dem Ziel einen Hämoglobinwert unter 13 g/dl zu erreichen, übertragen lassen, da zu wenige Patienten mit diesen Charakteristika in den überprüften Daten eingeschlossen waren.
Auch eine Datenauswertung auf Patientenebene an über 13.900 Krebspatienten (unter Chemotherapie, Bestrahlung, Chemotherapie plus Bestrahlung oder keiner Therapie), die an 53 kontrollierten klinischen Studien zu verschiedenen Epoetinen teilnahmen, wurde durchgeführt. Die Metaanalyse der Gesamtüberlebensdaten ergab eine Punktschätzung der Hazard-Ratio-von 1,06 zugunsten der Kontrollen (95%-Konfidenzintervall: 1,00-1,12; 53 Studien mit 13.933 Patienten) und bei Krebspatienten unter Chemotherapie betrug die Hazard Ratio für das Gesamtüberleben 1,04 (95%-Konfidenzintervall: 0,97-1,11; 38 Studien mit 10.441 Patienten). Die Metaanalysen deuten außerdem durchgängig auf ein signifikant erhöhtes relatives Risiko für thromboembolische Ereignisse bei Krebspatienten hin, die mit rekombinantem humanem Erythropoetin behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4).
In einer doppelblinden, Plazebo-kontrollierten Studie mit 4.038 Typ-2-Diabetikern mit nicht dialysepflichtiger Niereninsuffizienz und renaler Anämie (Hämoglobin ≤11 g/dl) wurden die Patienten auf zwei Therapiearme randomisiert und erhielten entweder Darbepoetin alfa zum Erreichen eines Ziel-Hb von 13 g/dl oder Plazebo (siehe Abschnitt 4.4). In dieser Studie konnten allerdings die beiden Hauptziele, eine Reduktion der Gesamtmortalität und kardiovaskulären Morbidität bzw. des Risikos einer terminalen Niereninsuffizienz (ESRD) aufzuzeigen, nicht erreicht werden. Die Analyse der einzelnen Kriterien der zusammengesetzten Endpunkte ergab folgende Hazard-Ratios (95%-Konfidenzintervall): Tod 1,05 (0,92-1,21), Schlaganfall 1,92 (1,38-2,68), kongestive Herzinsuffizienz 0,89 (0,74-1,08), Herzinfarkt 0,96 (0,75 bis 1,23), Hospitalisierung aufgrund myokardialer Ischämie 0,84 (0,55-1,27), terminale Niereninsuffizienz 1,02 (0,87-1,18).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Intravenöse Anwendung

Die Erythropoetinmessung nach intravenöser Mehrfachgabe ergab eine Halbwertszeit von ungefähr 4 Stunden bei gesunden Probanden und eine etwas längere Halbwertszeit bei niereninsuffizienten Patienten (ungefähr 5 Stunden). Bei Kindern wurde eine Halbwertszeit von ungefähr 6 Stunden berichtet.

Subkutane Anwendung

Nach subkutaner Anwendung sind die Erythropoetin-Serumkonzentrationen deutlich niedriger als die Konzentrationen, die nach intravenöser Injektion erreicht werden. Die Spiegel steigen langsam an und erreichen 12 – 18 Stunden nach der Gabe ein Maximum. Dieses Maximum liegt stets deutlich unter demjenigen, das bei intravenöser Gabe entsteht (ungefähr 1/20 des Wertes). Es gibt keine Kumulation: die Serumspiegel bleiben gleich, unabhängig davon, ob sie 24 Stunden nach der ersten Gabe oder 24 Stunden nach der letzten Gabe bestimmt werden.

Für die subkutane Anwendung ist die Halbwertszeit schwer zu bestimmen. Sie wird auf etwa 24 Stunden geschätzt. Die Bioverfügbarkeit von subkutan injiziertem Erythropoetin beträgt ca. 20% der intravenösen Gabe.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Toxizitätsstudien an Hunden und Ratten, nicht jedoch bei Affen, war die Erythropoetin-Therapie mit subklinischer Knochenmarkfibrose assoziiert. (Knochenmarkfibrose ist eine bekannte Komplikation der chronischen Niereninsuffizienz beim Menschen und könnte auf einen sekundären Hyperparathyreoidismus oder unbekannte Faktoren zurückzuführen sein. In einer Studie an Hämodialysepatienten, die drei Jahre mit Erythropoetin behandelt wurden, war die Inzidenz der Knochenmarkfibrose gegenüber der Kontrollgruppe mit Dialysepatienten, die nicht mit Erythropoetin behandelt wurden, nicht erhöht.).

In Tierversuchen mit annähernd der 20-fachen der zur Anwendung beim Menschen empfohlenen Wochendosis führte Erythropoetin zu vermindertem fötalem Körpergewicht, zu einer Verzögerung der Ossifikation und zu einem Anstieg der fötalen Sterblichkeit. Es wird angenommen, dass dies auf eine verminderte maternale Gewichtszunahme zurückzuführen ist.

Erythropoetin zeigte keinerlei Veränderungen in Mutagenitätstests an Bakterien- und Säugerzellen bzw. im in vivo-Mikronucleustest an Mäusen. Langzeitstudien zur Kanzerogenität sind nicht durchgeführt worden. In der Literatur gibt es widersprüchliche Berichte bezüglich einer tumorproliferierenden Wirkung von Erythropoetinen. Diese Berichte stützen sich auf in vitro-Befunde mit Zellen aus humanen Tumorgewebsproben, die für die klinische Situation aber von unsicherer Signifikanz sind.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat
Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat
Natriumchlorid
Calciumchlorid-Dihydrat
Polysorbat 20
Glycin
Leucin
Isoleucin
Threonin
Glutaminsäure
Phenylalanin
Wasser für Injektionszwecke
Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)
Salzsäure (zur pH-Einstellung)

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2° C – 8° C). Nicht einfrieren.

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

Im Rahmen der ambulanten Anwendung darf der Patient das Produkt einmalig für einen Zeitraum von bis zu 3 Tagen außerhalb des Kühlschrankes bei Raumtemperatur (nicht über 25° C) lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

0,6 ml Injektionslösung in Fertigspritze aus Glas Typ I, mit fest eingesetzter Injektionsnadel und PTFE-beschichtetem Kolbenstopfen.

Eine Packung enthält 1 oder 6 Fertigspritzen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Instruktionen für die Handhabung von Silapo:

1. Sobald die Spritze aus der Blisterpackung herausgenommen wurde, ist zu überprüfen, ob die Lösung klar, farblos und praktisch frei von sichtbaren Partikeln ist.
2. Schutzkappe von der Spritzennadel abnehmen und Spritze und Nadel entlüften, indem die Spritze senkrecht gehalten und der Kolben vorsichtig nach oben gedrückt wird.
3. Die Spitze ist jetzt gebrauchsfertig.

Silapo darf nicht angewendet werden, wenn

- die Versiegelung der Blisterpackung beschädigt oder die Blisterpackung in anderer Weise beschädigt ist
- die Flüssigkeit verfärbt ist oder Partikel darin zu erkennen sind
- Flüssigkeit aus der Fertigspritze ausgetreten oder in der versiegelten Blisterpackung Kondenswasserbildung zu sehen ist
- es versehentlich gefroren worden sein könnte.

Dieses Arzneimittel ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt.
Nicht schütteln.
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. Inhaber der Zulassung

STADA Arzneimittel AG
Stadastraße 2-18
D-61118 Bad Vilbel
Deutschland

8. Zulassungsnummer

EU/1/07/432/011-012

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

18. Dezember 2007 / 20. Dezember 2012.

10. Stand der Information

Oktober 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.