ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

Arzneimittel nicht länger zugelassen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nespo 10 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Fertigspritze 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.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektionszubereitung) in einer Fertigspritze.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung der symptomatischen Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten.

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

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

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

Nespo ist gebrauchsfertig in einer Fertigspritze erhältlich. Hinweise für die Anwendung, Handhabung und Entsorgung siehe Abschnitt 6.6.

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. Nespo 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.

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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

(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 Nespo besteht aus zwei Phasen, der Korrekturphase und der Erhaltungsphase. Die Anleitung erfolgt im Folgenden separat für erwachsene und pädiatrische Patienten. Die Behandlung von pädiatrischen Patienten, die jünger als 1 Jahr sind, wurde nicht untersucht.

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. Bei nicht-dialysepflichtigen Patienten kann Nespo 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 circa 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

In der Erhaltungsphase kann Nespo einmal pro Woche oder einmal alle 2 Wochen angewendet werden. Dialysepatienten, die von einer wöchentlichen Dosierung auf eine Nespo-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 2 Wochen erreicht worden ist, kann Nespo bei nicht-dialysepflichtigen Patienten subkutan auch einmal monatlich angewendet werden. Die Dosis 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 circa 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 sollten engmaschig überwacht werden, um sicherzustellen, dass die niedrigste zugelassene Dosis von Nespo angewandt wird, um die Symptome der Anämie adäquat zu kontrollieren.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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, so dass 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 Nespo-Anwendung umgestellt werden können. Die wöchentliche Anfangsdosis von Nespo (µg/Woche) kann bestimmt werden durch Division der wöchentlichen Gesamtdosis von r-HuEPO (I.E./Woche) durch 200. Die zweiwöchentliche Anfangsdosis von Nespo (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 Nespo umgestellt, sollte die gleiche Applikationsart gewählt werden und der Hämoglobinwert wöchentlich oder alle zwei Wochen kontrolliert werden.

Pädiatrische Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

Korrekturphase

Bei pädiatrischen Patienten ≥ 11 Jahre beträgt die Anfangsdosis bei subkutaner oder intravenöser Anwendung 0,45 µg/kg Körpergewicht als einzelne Injektion einmal pro Woche. Bei nicht-dialysepflichtigen Patienten kann Nespo 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 circa 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.

Eine Anleitung bezüglich der Hämoglobinkorrektur für pädiatrische Patienten im Alter von 1 – 10 Jahren ist nicht verfügbar.

Erhaltungsphase

Bei pädiatrischen Patienten ≥ 11 Jahre kann Nespo in der Erhaltungsphase einmal pro Woche oder einmal alle 2 Wochen angewendet werden. Dialysepatienten, die von einer wöchentlichen Dosierung auf eine Nespo-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 2 Wochen erreicht worden ist, kann Nespo bei nicht-dialysepflichtigen Patienten subkutan auch einmal monatlich angewendet werden. Die Dosis sollte hierbei der doppelten Dosis der zweiwöchentlichen Anwendung entsprechen.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Bei pädiatrischen Patienten im Alter von 1-18 Jahren haben klinische Daten gezeigt, dass pädiatrische Patienten, die r-HuEPO zwei- oder dreimal pro Woche erhalten, auf eine wöchentliche Nespo-Anwendung und solche, die r-HuEPO einmal pro Woche erhalten, auf eine zweiwöchentliche Nespo-Anwendung umgestellt werden können. Die wöchentliche oder zweiwöchentliche Anfangsdosis von Nespo (µg/Woche) bei pädiatrischen Patienten kann durch Division der wöchentlichen Gesamtdosis von r-HuEPO (I.E./Woche) durch 240 bestimmt werden. Wegen individueller Schwankungsmöglichkeiten muss die Einstellung der optimalen therapeutischen Dosis bei jedem Patienten individuell erfolgen. Wird von r-HuEPO auf Nespo 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 circa 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 sollten engmaschig überwacht werden, um sicherzustellen, dass die niedrigste zugelassene Dosis von Nespo angewandt wird, um die Symptome der Anämie adäquat zu kontrollieren.

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, so dass entsprechende Dosisanpassungen zur Erhaltung des gewünschten Hämoglobinwertes durchgeführt werden können.

Behandlung der symptomatischen, chemotherapieinduzierten Anämie bei Tumorpatienten

Nespo 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 Körpergewicht), bei Anwendung einmal alle 3 Wochen. Alternativ kann eine wöchentliche Dosierung von 2,25 µg/kg Körpergewicht angewendet werden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Sofern der Patient nach 9 Wochen ein nur unzureichendes klinisches Ansprechen zeigt (Fatigue, Hämoglobinanstieg), ist eine weitere Therapie möglicherweise nicht wirksam.

Die Behandlung mit Nespo sollte ungefähr 4 Wochen nach Beendigung der Chemotherapie abgesetzt werden.

Wenn das therapeutische Ziel für den einzelnen Patienten erreicht wurde, muss eine Dosisreduktion um 25-50% erfolgen, um sicherzustellen, dass die niedrigste zugelassene Dosis von Nespo angewandt wird, um den Hämoglobinwert in einem Bereich zu halten, in dem die Symptome der Anämie adäquat 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 Nespo muss vorübergehend ausgesetzt werden, falls der Hämoglobinwert 13 g/dl (8,1 mmol/l) übersteigt. Nachdem der Hämoglobinwert auf unter 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.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegenüber Darbepoetin alfa, r-HuEPO oder einem der sonstigen Bestandteile.

Schwer kontrollierbarer Bluthochdruck.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

Der Blutdruck muss bei allen Patienten kontrolliert werden, insbesondere zu Beginn einer Nespo-Therapie. Bleibt der Blutdruck trotz Einleiten geeigneter Maßnahmen schwer kontrollierbar, kann der Hämoglobinwert möglicherweise durch eine Reduktion oder durch Aussetzen der Nespo-Dosis gesenkt werden (siehe Abschnitt 4.2).

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 Nespo-Therapie, sollten unverzüglich die Ursachen hierfür gesucht werden. Ein Mangel an Eisen, Folsäure oder Vitamin B12 reduziert die Wirksamkeit von Wirkstoffen, die die Erythropoese stimulieren 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.

Erythroblastopenien, durch neutralisierende Antikörper gegen Erythropoetin ausgelöst, wurden im Zusammenhang mit rekombinanten erythropoetischen Proteinen, einschließlich Darbepoetin alfa, berichtet. Dies wurde überwiegend bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz berichtet, die

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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 Darbepoetin alfa umgestellt werden (siehe Abschnitt 4.8).

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

Bei Patienten mit Sichelzellanämie oder Epilepsie muss Nespo mit Vorsicht angewendet werden.

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

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

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 Ereignisse und Shunt-Thrombosen beobachtet, wenn Wirkstoffe, die die Erythropoese stimulieren, angewendet wurden, um einen Zielhämoglobinwert von über 12 g/dl (7,5 mmol/l) zu erreichen.

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.

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

Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

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

Bei Patienten mit chronischem Nierenversagen und klinisch evidenter ischämischer Herzerkrankung oder dekompensierter Herzinsuffizienz muss der Zielhämoglobinwert individuell bestimmt werden. Ein oberer Grenzwert von 12 g/dl (7,5 mmol/l) sollte bei diesen Patienten angestrebt werden, es sei denn, schwere Symptome, wie z.B. Angina pectoris, machen ein anderes Vorgehen notwendig.

Die Serum-Kaliumspiegel müssen während der Nespo-Therapie regelmäßig kontrolliert werden. Nach Nespo-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 Nespo-Anwendung in Betracht gezogen werden, bis sich der Spiegel normalisiert hat.

Tumorpatienten

Auswirkungen auf 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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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 Nespo und anderen, die Erythropoese stimulierenden Wirkstoffen:

- 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. ESAs 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. ESAs 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 Nespo mit anderen Substanzen hin. Jedoch besteht potentiell die Möglichkeit einer Wechselwirkung mit Arzneimitteln, die stark an Erythrozyten binden, z.B. Ciclosporin und Tacrolimus. Wird Darbepoetin alfa zusammen mit einem dieser Arzneistoffe angewendet, müssen die Blutspiegel dieser Arzneimittel kontrolliert und die Dosis dem steigenden Hämoglobinwert angepasst werden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Für Nespo sind keine klinischen Daten zur Anwendung in der Schwangerschaft verfügbar.

Studien bei Tieren geben keine Hinweise auf eine direkte schädigende Wirkung in Bezug auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung.

Eine Verordnung für Schwangere sollte mit Vorsicht erfolgen.

Da keine klinischen Erfahrungen mit stillenden Frauen vorliegen, darf Nespo in der Stillzeit nicht angewendet werden. Wenn eine Nespo-Therapie absolut indiziert ist, muss das Stillen beendet werden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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

Bei der Anwendung von Nespo wurden keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beobachtet.

4.8 Nebenwirkungen

Allgemein

Es wurde über schwerwiegende allergische Reaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktionen, Angioödeme, Dyspnoe, Hautrötungen und Urtikaria in Verbindung mit Darbepoetin alfa berichtet.

Erfahrungen aus klinischen Studien

Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

Die dargelegten Daten aus kontrollierten Studien schlossen 1357 Patienten ein, 766 die Nespo erhielten, und 591 Patienten, die r-HuEPO erhielten. In der Nespo-Gruppe erhielten 83% eine Dialyse und 17 % erhielten keine Dialyse.

Schmerzen an der Einstichstelle, die auf die Behandlung zurückgeführt werden, traten in Studien, in welchen Nespo als subkutane Injektion angewendet wurde, auf. Diese wurden im Vergleich zur r-HuEPO-Anwendung häufiger beobachtet. Die Beschwerden an der Einstichstelle waren im Allgemeinen leicht und von vorübergehender Art und traten überwiegend nach der ersten Injektion auf.

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen, die in kontrollierten klinischen Studien mit der Behandlung mit Nespo in Zusammenhang gebracht wurden, ist folgende:

Systemorganklassen gemäß MedDRA	**Häufigkeit**	**Nebenwirkungen**
Herzerkrankungen	Sehr häufig (≥1/10)	Bluthochdruck
Erkankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig (≥1/100, <1/10)	Rash/Erytheme
Gefäßerkrankungen	Gelegentlich (≥1/1.000, <1/100)	Thromboembolische Ereignisse
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig (≥1/100, <1/10)	Schmerzen an der Einstichstelle

Tumorpatienten

Die Nebenwirkungen wurden basierend auf gepoolten Daten von sieben randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien mit Nespo, die insgesamt 2112 Patienten (Nespo 1200, Placebo 912) umfassten, bestimmt. In diese klinischen Studien wurden Patienten mit soliden Tumoren (d.h. Bronchial-, Mamma-, Kolon-, Ovarialkarzinome) und lymphoiden malignen Erkrankungen (d.h. Lymphome, Multiple Myelome) eingeschlossen.

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen, die in kontrollierten klinischen Studien mit der Behandlung mit Nespo in Zusammenhang gebracht wurden, ist folgende:

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Systemorganklassen gemäß MedDRA	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig (≥1/100, <1/10)	Rash/Erytheme
Gefäßerkrankungen	Häufig (≥1/100, <1/10)	Thromboembolische Ereignisse einschließlich pulmonaler Embolien
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig (≥1/10)	Ödeme
	Häufig (≥1/100, <1/10)	Schmerzen an der Einstichstelle

Erfahrungen nach der Zulassung

Die nachfolgenden Nebenwirkungen wurden während der Anwendung von Nespo nach der Zulassung identifiziert:

- Erythroblastopenie: In Einzelfällen wurde in Verbindung mit einer Nespo-Therapie bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, 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 Nespo-Therapie abgebrochen werden und die Patienten dürfen nicht auf ein anderes rekombinantes Erythropoetin umgestellt werden (siehe Abschnitt 4.4).

- Allergische Reaktionen, einschließlich anaphylaktischer Reaktionen, Angioödeme, Hautrötungen und Urtikaria.

- Krampfanfälle

4.9 Überdosierung

Die therapeutische Breite von Nespo ist sehr groß. Selbst bei sehr hohen Serumspiegeln wurden keine Symptome einer Überdosierung beobachtet.

Im Falle einer Polyglobulie sollte Nespo vorübergehend abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2). Falls klinisch indiziert, kann eine Phlebotomie durchgeführt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antianämikum, ATC Code: B03XA02.

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.

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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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.

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 Dosisbedarfes hatte, wenn es als einzelne Injektion entweder alle drei Wochen, alle zwei Wochen oder einmal wöchentlich verabreicht wurde.

In einer randomisierten, doppelblinden, multinationalen Studie wurde die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit einer alle 3 Wochen erfolgenden Nespo-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 Nespo alle 3 Wochen, die andere Gruppe 2,25 µg/kg Nespo 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 (d.h. bei der ersten Dosisreduktion auf 300 µg in der Gruppe, die Nespo alle 3 Wochen erhielt und auf 1,35 µg/kg in der Gruppe, die eine wöchentliche Dosierung erhielt). In der Gruppe, in der Nespo alle 3 Wochen angewendet wurde, benötigten 72% der Patienten eine Dosisreduktion. In der Gruppe, in der Nespo 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 Nespo 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, wurde 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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

unterschiedliche Thromboseinzidenz und den damit verbundenen Komplikationen zwischen der Kontrollgruppe und der mit ESAs behandelten Gruppe erklären.

Zudem wurde ein systematischer Review von 57 klinischen Studien mit insgesamt 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.

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 Nespo 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 pharmakokinetischen Profile für den Erhebungszeitraum von bis zu einer Woche (168 Stunden) nach einer einzeln angewendeten subkutanen oder intravenösen Dosis wurden untersucht, um die Pharmakokinetik von Darbepoetin alfa bei dialyse- oder nicht-dialysepflichtigen pädiatrischen Patienten (3 bis 16 Jahre) mit chronischer Niereninsuffizienz zu bestimmen. Ein Vergleich mit den pharmakokinetischen Profilen von erwachsenen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, bei denen der gleiche Erhebungszeitraum untersucht wurde, ergab, dass die Pharmakokinetik von Darbepoetin alfa bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz vergleichbar war. Nach intravenöser Anwendung wurde 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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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 bis 8 µg/kg wöchentlich und 3 bis 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 Nespo alle drei Wochen in Kombination mit Chemotherapie behandelt wurden, wurde durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Studie ermöglichen 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 Nespo 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 Knochenmarkfibrose und Milzhypertrophie als auch eine Verbreiterung des EKG-QRS-Komplexes bei Hunden ein, jedoch wurden weder Herzrhythmusstörungen noch Veränderungen des QT-Intervalls beobachtet.

Nespo 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 postnatale Entwicklung. Die Plazentagängigkeit war minimal. Es wurde keine Veränderung der Fertilität festgestellt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumdihydrogenphosphat,
Dinatriumhydrogenphosphat,
Natriumchlorid,
Polysorbat 80,
Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien vorliegen, darf Nespo nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden oder als Infusion zusammen mit anderen Arzneimitteln gegeben werden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).
Nicht einfrieren.
Behältnis in der Umverpackung lagern, um es vor Licht zu schützen.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Eine Packung enthält eine bzw. vier Fertigspritze(n) mit 10 µg Nespo Injektionslösung in 0,4 ml (25 µg/ml).

Die Fertigspritzen sind entweder in Blister verpackt (1er- und 4er Packung) oder ohne Blisterpackung (nur 1er-Packung).

Die Fertigspritzen sind aus Glas (Glasart I) mit 27 Gauge Injektionsnadeln aus rostfreiem Stahl hergestellt. Die Nadelschutzkappe der Fertigspritze enthält getrockneten Naturkautschuk (ein Latexderivat). Siehe Abschnitt 4.4.

Möglicherweise werden nicht alle Packungen in den Handel gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nespo 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 Nespo-Lösung auf sichtbare Schwebeteilchen untersucht werden. Es dürfen nur farblose, klare oder leicht opaleszente Lösungen injiziert werden. Nicht schütteln. Fertigspritze sollte vor der Injektion Raumtemperatur erreichen.

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

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Verpackungsmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Mailand
Italien

Arzneimittel nicht länger zugelassen

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/01/184/001 -(1-er Packung, Blister)
EU/1/01/184/002 (4-er Packung, Blister)
EU/1/01/184/033 (1-er Packung, ohne Blister)

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Zulassung: 8. Juni 2001
Datum der letzten Verlängerung: 19. Mai 2006

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMEA) http://www.emea.europa.eu/ verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nespo 15 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Fertigspritze enthält 15 Mikrogramm Darbepoetin alfa in 0,375 ml (40 µg/ml).

Darbepoetin alfa wird gentechnologisch mit Hilfe von Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-K1) hergestellt.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektionszubereitung) in einer Fertigspritze.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung der symptomatischen Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten.

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

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

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

Nespo ist gebrauchsfertig in einer Fertigspritze erhältlich. Hinweise für die Anwendung, Handhabung und Entsorgung siehe Abschnitt 6.6.

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. Nespo 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.

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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

(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 Nespo besteht aus zwei Phasen, der Korrekturphase und der Erhaltungsphase. Die Anleitung erfolgt im Folgenden separat für erwachsene und pädiatrische Patienten. Die Behandlung von pädiatrischen Patienten, die jünger als 1 Jahr sind, wurde nicht untersucht.

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. Bei nicht-dialysepflichtigen Patienten kann Nespo 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 circa 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

In der Erhaltungsphase kann Nespo einmal pro Woche oder einmal alle 2 Wochen angewendet werden. Dialysepatienten, die von einer wöchentlichen Dosierung auf eine Nespo-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 2 Wochen erreicht worden ist, kann Nespo bei nicht-dialysepflichtigen Patienten subkutan auch einmal monatlich angewendet werden. Die Dosis 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 circa 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 sollten engmaschig überwacht werden, um sicherzustellen, dass die niedrigste zugelassene Dosis von Nespo angewandt wird, um die Symptome der Anämie adäquat zu kontrollieren.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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, so dass 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 Nespo-Anwendung umgestellt werden können. Die wöchentliche Anfangsdosis von Nespo (µg/Woche) kann bestimmt werden durch Division der wöchentlichen Gesamtdosis von r-HuEPO (I.E./Woche) durch 200. Die zweiwöchentliche Anfangsdosis von Nespo (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 Nespo umgestellt, sollte die gleiche Applikationsart gewählt werden und der Hämoglobinwert wöchentlich oder alle zwei Wochen kontrolliert werden.

Pädiatrische Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

Korrekturphase

Bei pädiatrischen Patienten ≥ 11 Jahre beträgt die Anfangsdosis bei subkutaner oder intravenöser Anwendung 0,45 µg/kg Körpergewicht als einzelne Injektion einmal pro Woche. Bei nicht-dialysepflichtigen Patienten kann Nespo 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 circa 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.

Eine Anleitung bezüglich der Hämoglobinkorrektur für pädiatrische Patienten im Alter von 1 – 10 Jahren ist nicht verfügbar.

Erhaltungsphase

Bei pädiatrischen Patienten ≥ 11 Jahre kann Nespo in der Erhaltungsphase einmal pro Woche oder einmal alle 2 Wochen angewendet werden. Dialysepatienten, die von einer wöchentlichen Dosierung auf eine Nespo-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 2 Wochen erreicht worden ist, kann Nespo bei nicht-dialysepflichtigen Patienten subkutan auch einmal monatlich angewendet werden. Die Dosis sollte hierbei der doppelten Dosis der zweiwöchentlichen Anwendung entsprechen.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Bei pädiatrischen Patienten im Alter von 1-18 Jahren haben klinische Daten gezeigt, dass pädiatrische Patienten, die r-HuEPO zwei- oder dreimal pro Woche erhalten, auf eine wöchentliche Nespo-Anwendung und solche, die r-HuEPO einmal pro Woche erhalten, auf eine zweiwöchentliche Nespo-Anwendung umgestellt werden können. Die wöchentliche oder zweiwöchentliche Anfangsdosis von Nespo (µg/Woche) bei pädiatrischen Patienten kann durch Division der wöchentlichen Gesamtdosis von r-HuEPO (I.E./Woche) durch 240 bestimmt werden. Wegen individueller Schwankungsmöglichkeiten muss die Einstellung der optimalen therapeutischen Dosis bei jedem Patienten individuell erfolgen. Wird von r-HuEPO auf Nespo 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 circa 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 sollten engmaschig überwacht werden, um sicherzustellen, dass die niedrigste zugelassene Dosis von Nespo angewandt wird, um die Symptome der Anämie adäquat zu kontrollieren.

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, so dass entsprechende Dosisanpassungen zur Erhaltung des gewünschten Hämoglobinwertes durchgeführt werden können.

Behandlung der symptomatischen, chemotherapieinduzierten Anämie bei Tumorpatienten

Nespo 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 Körpergewicht), bei Anwendung einmal alle 3 Wochen. Alternativ kann eine wöchentliche Dosierung von 2,25 µg/kg Körpergewicht angewendet werden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Sofern der Patient nach 9 Wochen ein nur unzureichendes klinisches Ansprechen zeigt (Fatigue, Hämoglobinanstieg), ist eine weitere Therapie möglicherweise nicht wirksam.

Die Behandlung mit Nespo sollte ungefähr 4 Wochen nach Beendigung der Chemotherapie abgesetzt werden.

Wenn das therapeutische Ziel für den einzelnen Patienten erreicht wurde, muss eine Dosisreduktion um 25-50% erfolgen, um sicherzustellen, dass die niedrigste zugelassene Dosis von Nespo angewandt wird, um den Hämoglobinwert in einem Bereich zu halten, in dem die Symptome der Anämie adäquat 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 Nespo muss vorübergehend ausgesetzt werden, falls der Hämoglobinwert 13 g/dl (8,1 mmol/l) übersteigt. Nachdem der Hämoglobinwert auf unter 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.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegenüber Darbepoetin alfa, r-HuEPO oder einem der sonstigen Bestandteile.

Schwer kontrollierbarer Bluthochdruck.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

Der Blutdruck muss bei allen Patienten kontrolliert werden, insbesondere zu Beginn einer Nespo-Therapie. Bleibt der Blutdruck trotz Einleiten geeigneter Maßnahmen schwer kontrollierbar, kann der Hämoglobinwert möglicherweise durch eine Reduktion oder durch Aussetzen der Nespo-Dosis gesenkt werden (siehe Abschnitt 4.2).

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 Nespo-Therapie, sollten unverzüglich die Ursachen hierfür gesucht werden. Ein Mangel an Eisen, Folsäure oder Vitamin B12 reduziert die Wirksamkeit von Wirkstoffen, die die Erythropoese stimulieren 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.

Erythroblastopenien, durch neutralisierende Antikörper gegen Erythropoetin ausgelöst, wurden im Zusammenhang mit rekombinanten erythropoetischen Proteinen, einschließlich Darbepoetin alfa, berichtet. Dies wurde überwiegend bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz berichtet, die

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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 Darbepoetin alfa umgestellt werden (siehe Abschnitt 4.8).

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

Bei Patienten mit Sichelzellanämie oder Epilepsie muss Nespo mit Vorsicht angewendet werden.

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

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

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 Ereignisse und Shunt-Thrombosen beobachtet, wenn Wirkstoffe, die die Erythropoese stimulieren, angewendet wurden, um einen Zielhämoglobinwert von über 12 g/dl (7,5 mmol/l) zu erreichen.

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.

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

Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

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

Bei Patienten mit chronischem Nierenversagen und klinisch evidenter ischämischer Herzerkrankung oder dekompensierter Herzinsuffizienz muss der Zielhämoglobinwert individuell bestimmt werden. Ein oberer Grenzwert von 12 g/dl (7,5 mmol/l) sollte bei diesen Patienten angestrebt werden, es sei denn, schwere Symptome, wie z.B. Angina pectoris, machen ein anderes Vorgehen notwendig.

Die Serum-Kaliumspiegel müssen während der Nespo-Therapie regelmäßig kontrolliert werden. Nach Nespo-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 Nespo-Anwendung in Betracht gezogen werden, bis sich der Spiegel normalisiert hat.

Tumorpatienten

Auswirkungen auf 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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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 Nespo und anderen, die Erythropoese stimulierenden Wirkstoffen:

- 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. ESAs 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. ESAs 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 Nespo mit anderen Substanzen hin. Jedoch besteht potentiell die Möglichkeit einer Wechselwirkung mit Arzneimitteln, die stark an Erythrozyten binden, z.B. Ciclosporin und Tacrolimus. Wird Darbepoetin alfa zusammen mit einem dieser Arzneistoffe angewendet, müssen die Blutspiegel dieser Arzneimittel kontrolliert und die Dosis dem steigenden Hämoglobinwert angepasst werden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Für Nespo sind keine klinischen Daten zur Anwendung in der Schwangerschaft verfügbar.

Studien bei Tieren geben keine Hinweise auf eine direkte schädigende Wirkung in Bezug auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung.

Eine Verordnung für Schwangere sollte mit Vorsicht erfolgen.

Da keine klinischen Erfahrungen mit stillenden Frauen vorliegen, darf Nespo in der Stillzeit nicht angewendet werden. Wenn eine Nespo-Therapie absolut indiziert ist, muss das Stillen beendet werden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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

Bei der Anwendung von Nespo wurden keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beobachtet.

4.8 Nebenwirkungen

Allgemein

Es wurde über schwerwiegende allergische Reaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktionen, Angioödeme, Dyspnoe, Hautrötungen und Urtikaria in Verbindung mit Darbepoetin alfa berichtet.

Erfahrungen aus klinischen Studien

Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

Die dargelegten Daten aus kontrollierten Studien schlossen 1357 Patienten ein, 766 die Nespo erhielten, und 591 Patienten, die r-HuEPO erhielten. In der Nespo-Gruppe erhielten 83% eine Dialyse und 17 % erhielten keine Dialyse.

Schmerzen an der Einstichstelle, die auf die Behandlung zurückgeführt werden, traten in Studien, in welchen Nespo als subkutane Injektion angewendet wurde, auf. Diese wurden im Vergleich zur r-HuEPO-Anwendung häufiger beobachtet. Die Beschwerden an der Einstichstelle waren im Allgemeinen leicht und von vorübergehender Art und traten überwiegend nach der ersten Injektion auf.

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen, die in kontrollierten klinischen Studien mit der Behandlung mit Nespo in Zusammenhang gebracht wurden, ist folgende:

Systemorganklassen gemäß MedDRA	**Häufigkeit**	**Nebenwirkungen**
Herzerkrankungen	Sehr häufig (≥1/10)	Bluthochdruck
Erkankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig (≥1/100, <1/10)	Rash/Erytheme
Gefäßerkrankungen	Gelegentlich (≥1/1.000, <1/100)	Thromboembolische Ereignisse
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig (≥1/100, <1/10)	Schmerzen an der Einstichstelle

Tumorpatienten

Die Nebenwirkungen wurden basierend auf gepoolten Daten von sieben randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien mit Nespo, die insgesamt 2112 Patienten (Nespo 1200, Placebo 912) umfassten, bestimmt. In diese klinischen Studien wurden Patienten mit soliden Tumoren (d.h. Bronchial-, Mamma-, Kolon-, Ovarialkarzinome) und lymphoiden malignen Erkrankungen (d.h. Lymphome, Multiple Myelome) eingeschlossen.

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen, die in kontrollierten klinischen Studien mit der Behandlung mit Nespo in Zusammenhang gebracht wurden, ist folgende:

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Systemorganklassen gemäß MedDRA	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig (≥1/100, <1/10)	Rash/Erytheme
Gefäßerkrankungen	Häufig (≥1/100, <1/10)	Thromboembolische Ereignisse einschließlich pulmonaler Embolien
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig (≥1/10)	Ödeme
	Häufig (≥1/100, <1/10)	Schmerzen an der Einstichstelle

Erfahrungen nach der Zulassung

Die nachfolgenden Nebenwirkungen wurden während der Anwendung von Nespo nach der Zulassung identifiziert:

- Erythroblastopenie: In Einzelfällen wurde in Verbindung mit einer Nespo-Therapie bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, 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 Nespo-Therapie abgebrochen werden und die Patienten dürfen nicht auf ein anderes rekombinantes Erythropoetin umgestellt werden (siehe Abschnitt 4.4).

- Allergische Reaktionen, einschließlich anaphylaktischer Reaktionen, Angioödeme, Hautrötungen und Urtikaria.

- Krampfanfälle

4.9 Überdosierung

Die therapeutische Breite von Nespo ist sehr groß. Selbst bei sehr hohen Serumspiegeln wurden keine Symptome einer Überdosierung beobachtet.

Im Falle einer Polyglobulie sollte Nespo vorübergehend abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2). Falls klinisch indiziert, kann eine Phlebotomie durchgeführt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antianämikum, ATC Code: B03XA02.

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.

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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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.

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 Dosisbedarfes hatte, wenn es als einzelne Injektion entweder alle drei Wochen, alle zwei Wochen oder einmal wöchentlich verabreicht wurde.

In einer randomisierten, doppelblinden, multinationalen Studie wurde die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit einer alle 3 Wochen erfolgenden Nespo-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 Nespo alle 3 Wochen, die andere Gruppe 2,25 µg/kg Nespo 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 (d.h. bei der ersten Dosisreduktion auf 300 µg in der Gruppe, die Nespo alle 3 Wochen erhielt und auf 1,35 µg/kg in der Gruppe, die eine wöchentliche Dosierung erhielt). In der Gruppe, in der Nespo alle 3 Wochen angewendet wurde, benötigten 72% der Patienten eine Dosisreduktion. In der Gruppe, in der Nespo 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** bis zum Ende der Behandlung erhielten, die Dosierung von 500 µg Nespo 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, wurde 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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

unterschiedliche Thromboseinzidenz und den damit verbundenen Komplikationen zwischen der Kontrollgruppe und der mit ESAs behandelten Gruppe erklären.

Zudem wurde ein systematischer Review von 57 klinischen Studien mit insgesamt 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.

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 Nespo 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 pharmakokinetischen Profile für den Erhebungszeitraum von bis zu einer Woche (168 Stunden) nach einer einzeln angewendeten subkutanen oder intravenösen Dosis wurden untersucht, um die Pharmakokinetik von Darbepoetin alfa bei dialyse- oder nicht-dialysepflichtigen pädiatrischen Patienten (3 bis 16 Jahre) mit chronischer Niereninsuffizienz zu bestimmen. Ein Vergleich mit den pharmakokinetischen Profilen von erwachsenen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, bei denen der gleiche Erhebungszeitraum untersucht wurde, ergab, dass die Pharmakokinetik von Darbepoetin alfa bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz vergleichbar war. Nach intravenöser Anwendung wurde 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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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 bis 8 µg/kg wöchentlich und 3 bis 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 Nespo alle drei Wochen in Kombination mit Chemotherapie behandelt wurden, wurde durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Studie ermöglichen 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 Nespo 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 Knochenmarkfibrose und Milzhypertrophie als auch eine Verbreiterung des EKG-QRS-Komplexes bei Hunden ein, jedoch wurden weder Herzrhythmusstörungen noch Veränderungen des QT-Intervalls beobachtet.

Nespo 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 postnatale Entwicklung. Die Plazentagängigkeit war minimal. Es wurde keine Veränderung der Fertilität festgestellt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumdihydrogenphosphat,
Dinatriumhydrogenphosphat,
Natriumchlorid,
Polysorbat 80,
Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien vorliegen, darf Nespo nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden oder als Infusion zusammen mit anderen Arzneimitteln gegeben werden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).
Nicht einfrieren.
Behältnis in der Umverpackung lagern, um es vor Licht zu schützen.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Eine Packung enthält eine bzw. vier Fertigspritze(n) mit 15 µg Nespo Injektionslösung in 0,375 ml (40 µg/ml).

Die Fertigspritzen sind entweder in Blister verpackt (1er- und 4er Packung) oder ohne Blisterpackung (nur 1er-Packung).

Die Fertigspritzen sind aus Glas (Glasart I) mit 27 Gauge Injektionsnadeln aus rostfreiem Stahl hergestellt. Die Nadelschutzkappe der Fertigspritze enthält getrockneten Naturkautschuk (ein Latexderivat). Siehe Abschnitt 4.4.

Möglicherweise werden nicht alle Packungen in den Handel gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nespo 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 Nespo-Lösung auf sichtbare Schwebeteilchen untersucht werden. Es dürfen nur farblose, klare oder leicht opaleszente Lösungen injiziert werden. Nicht schütteln. Fertigspritze sollte vor der Injektion Raumtemperatur erreichen.

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

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Verpackungsmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Mailand
Italien

Arzneimittel nicht länger zugelassen

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/01/184/009 (1-er Packung, Blister)
EU/1/01/184/010 (4-er Packung, Blister)
EU/1/01/184/037 (1-er Packung, ohne Blister)

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Zulassung: 8. Juni 2001
Datum der letzten Verlängerung: 19. Mai 2006

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel- Agentur (EMEA) http://www.emea.europa.eu/ verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nespo 20 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Darbepoetin alfa wird gentechnologisch mit Hilfe von Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-K1) hergestellt.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektionszubereitung) in einer Fertigspritze.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung der symptomatischen Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten.

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

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

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

Nespo ist gebrauchsfertig in einer Fertigspritze erhältlich. Hinweise für die Anwendung, Handhabung und Entsorgung siehe Abschnitt 6.6.

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. Nespo 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.

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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

(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 Nespo besteht aus zwei Phasen, der Korrekturphase und der Erhaltungsphase. Die Anleitung erfolgt im Folgenden separat für erwachsene und pädiatrische Patienten. Die Behandlung von pädiatrischen Patienten, die jünger als 1 Jahr sind, wurde nicht untersucht.

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. Bei nicht-dialysepflichtigen Patienten kann Nespo 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 circa 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

In der Erhaltungsphase kann Nespo einmal pro Woche oder einmal alle 2 Wochen angewendet werden. Dialysepatienten, die von einer wöchentlichen Dosierung auf eine Nespo-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 2 Wochen erreicht worden ist, kann Nespo bei nicht-dialysepflichtigen Patienten subkutan auch einmal monatlich angewendet werden. Die Dosis 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 circa 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 sollten engmaschig überwacht werden, um sicherzustellen, dass die niedrigste zugelassene Dosis von Nespo angewandt wird, um die Symptome der Anämie adäquat zu kontrollieren.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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, so dass 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 Nespo-Anwendung umgestellt werden können. Die wöchentliche Anfangsdosis von Nespo (µg/Woche) kann bestimmt werden durch Division der wöchentlichen Gesamtdosis von r-HuEPO (I.E./Woche) durch 200. Die zweiwöchentliche Anfangsdosis von Nespo (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 Nespo umgestellt, sollte die gleiche Applikationsart gewählt werden und der Hämoglobinwert wöchentlich oder alle zwei Wochen kontrolliert werden.

Pädiatrische Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

Korrekturphase

Bei pädiatrischen Patienten ≥ 11 Jahre beträgt die Anfangsdosis bei subkutaner oder intravenöser Anwendung 0,45 µg/kg Körpergewicht als einzelne Injektion einmal pro Woche. Bei nicht-dialysepflichtigen Patienten kann Nespo 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 circa 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.

Eine Anleitung bezüglich der Hämoglobinkorrektur für pädiatrische Patienten im Alter von 1 – 10 Jahren ist nicht verfügbar.

Erhaltungsphase

Bei pädiatrischen Patienten ≥ 11 Jahre kann Nespo in der Erhaltungsphase einmal pro Woche oder einmal alle 2 Wochen angewendet werden. Dialysepatienten, die von einer wöchentlichen Dosierung auf eine Nespo-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 2 Wochen erreicht worden ist, kann Nespo bei nicht-dialysepflichtigen Patienten subkutan auch einmal monatlich angewendet werden. Die Dosis sollte hierbei der doppelten Dosis der zweiwöchentlichen Anwendung entsprechen.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Bei pädiatrischen Patienten im Alter von 1-18 Jahren haben klinische Daten gezeigt, dass pädiatrische Patienten, die r-HuEPO zwei- oder dreimal pro Woche erhalten, auf eine wöchentliche Nespo-Anwendung und solche, die r-HuEPO einmal pro Woche erhalten, auf eine zweiwöchentliche Nespo-Anwendung umgestellt werden können. Die wöchentliche oder zweiwöchentliche Anfangsdosis von Nespo (µg/Woche) bei pädiatrischen Patienten kann durch Division der wöchentlichen Gesamtdosis von r-HuEPO (I.E./Woche) durch 240 bestimmt werden. Wegen individueller Schwankungsmöglichkeiten muss die Einstellung der optimalen therapeutischen Dosis bei jedem Patienten individuell erfolgen. Wird von r-HuEPO auf Nespo 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 circa 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 sollten engmaschig überwacht werden, um sicherzustellen, dass die niedrigste zugelassene Dosis von Nespo angewandt wird, um die Symptome der Anämie adäquat zu kontrollieren.

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, so dass entsprechende Dosisanpassungen zur Erhaltung des gewünschten Hämoglobinwertes durchgeführt werden können.

Behandlung der symptomatischen, chemotherapieinduzierten Anämie bei Tumorpatienten

Nespo 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 Körpergewicht), bei Anwendung einmal alle 3 Wochen. Alternativ kann eine wöchentliche Dosierung von 2,25 µg/kg Körpergewicht angewendet werden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Sofern der Patient nach 9 Wochen ein nur unzureichendes klinisches Ansprechen zeigt (Fatigue, Hämoglobinanstieg), ist eine weitere Therapie möglicherweise nicht wirksam.

Die Behandlung mit Nespo sollte ungefähr 4 Wochen nach Beendigung der Chemotherapie abgesetzt werden.

Wenn das therapeutische Ziel für den einzelnen Patienten erreicht wurde, muss eine Dosisreduktion um 25-50% erfolgen, um sicherzustellen, dass die niedrigste zugelassene Dosis von Nespo angewandt wird, um den Hämoglobinwert in einem Bereich zu halten, in dem die Symptome der Anämie adäquat 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 Nespo muss vorübergehend ausgesetzt werden, falls der Hämoglobinwert 13 g/dl (8,1 mmol/l) übersteigt. Nachdem der Hämoglobinwert auf unter 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.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegenüber Darbepoetin alfa, r-HuEPO oder einem der sonstigen Bestandteile.

Schwer kontrollierbarer Bluthochdruck.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

Der Blutdruck muss bei allen Patienten kontrolliert werden, insbesondere zu Beginn einer Nespo-Therapie. Bleibt der Blutdruck trotz Einleiten geeigneter Maßnahmen schwer kontrollierbar, kann der Hämoglobinwert möglicherweise durch eine Reduktion oder durch Aussetzen der Nespo-Dosis gesenkt werden (siehe Abschnitt 4.2).

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 Nespo-Therapie, sollten unverzüglich die Ursachen hierfür gesucht werden. Ein Mangel an Eisen, Folsäure oder Vitamin B12 reduziert die Wirksamkeit von Wirkstoffen, die die Erythropoese stimulieren 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.

Erythroblastopenien, durch neutralisierende Antikörper gegen Erythropoetin ausgelöst, wurden im Zusammenhang mit rekombinanten erythropoetischen Proteinen, einschließlich Darbepoetin alfa, berichtet. Dies wurde überwiegend bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz berichtet, die

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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 Darbepoetin alfa umgestellt werden (siehe Abschnitt 4.8).

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

Bei Patienten mit Sichelzellanämie oder Epilepsie muss Nespo mit Vorsicht angewendet werden.

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

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

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 Ereignisse und Shunt-Thrombosen beobachtet, wenn Wirkstoffe, die die Erythropoese stimulieren, angewendet wurden, um einen Zielhämoglobinwert von über 12 g/dl (7,5 mmol/l) zu erreichen.

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.

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

Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

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

Bei Patienten mit chronischem Nierenversagen und klinisch evidenter ischämischer Herzerkrankung oder dekompensierter Herzinsuffizienz muss der Zielhämoglobinwert individuell bestimmt werden. Ein oberer Grenzwert von 12 g/dl (7,5 mmol/l) sollte bei diesen Patienten angestrebt werden, es sei denn, schwere Symptome, wie z.B. Angina pectoris, machen ein anderes Vorgehen notwendig.

Die Serum-Kaliumspiegel müssen während der Nespo-Therapie regelmäßig kontrolliert werden. Nach Nespo-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 Nespo-Anwendung in Betracht gezogen werden, bis sich der Spiegel normalisiert hat.

Tumorpatienten

Auswirkungen auf 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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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 Nespo und anderen, die Erythropoese stimulierenden Wirkstoffen:

- 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. ESAs 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. ESAs 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 Nespo mit anderen Substanzen hin. Jedoch besteht potentiell die Möglichkeit einer Wechselwirkung mit Arzneimitteln, die stark an Erythrozyten binden, z.B. Ciclosporin und Tacrolimus. Wird Darbepoetin alfa zusammen mit einem dieser Arzneistoffe angewendet, müssen die Blutspiegel dieser Arzneimittel kontrolliert und die Dosis dem steigenden Hämoglobinwert angepasst werden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Für Nespo sind keine klinischen Daten zur Anwendung in der Schwangerschaft verfügbar.

Studien bei Tieren geben keine Hinweise auf eine direkte schädigende Wirkung in Bezug auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung.

Eine Verordnung für Schwangere sollte mit Vorsicht erfolgen.

Da keine klinischen Erfahrungen mit stillenden Frauen vorliegen, darf Nespo in der Stillzeit nicht angewendet werden. Wenn eine Nespo-Therapie absolut indiziert ist, muss das Stillen beendet werden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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

Bei der Anwendung von Nespo wurden keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beobachtet.

4.8 Nebenwirkungen

Allgemein

Es wurde über schwerwiegende allergische Reaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktionen, Angioödeme, Dyspnoe, Hautrötungen und Urtikaria in Verbindung mit Darbepoetin alfa berichtet.

Erfahrungen aus klinischen Studien

Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

Die dargelegten Daten aus kontrollierten Studien schlossen 1357 Patienten ein, 766 die Nespo erhielten, und 591 Patienten, die r-HuEPO erhielten. In der Nespo-Gruppe erhielten 83% eine Dialyse und 17 % erhielten keine Dialyse.

Schmerzen an der Einstichstelle, die auf die Behandlung zurückgeführt werden, traten in Studien, in welchen Nespo als subkutane Injektion angewendet wurde, auf. Diese wurden im Vergleich zur r-HuEPO-Anwendung häufiger beobachtet. Die Beschwerden an der Einstichstelle waren im Allgemeinen leicht und von vorübergehender Art und traten überwiegend nach der ersten Injektion auf.

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen, die in kontrollierten klinischen Studien mit der Behandlung mit Nespo in Zusammenhang gebracht wurden, ist folgende:

Systemorganklassen gemäß MedDRA	**Häufigkeit**	**Nebenwirkungen**
Herzerkrankungen	Sehr häufig (≥1/10)	Bluthochdruck
Erkankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig (≥1/100, <1/10)	Rash/Erytheme
Gefäßerkrankungen	Gelegentlich (≥1/1.000, <1/100)	Thromboembolische Ereignisse
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig (≥1/100, <1/10)	Schmerzen an der Einstichstelle

Tumorpatienten

Die Nebenwirkungen wurden basierend auf gepoolten Daten von sieben randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien mit Nespo, die insgesamt 2112 Patienten (Nespo 1200, Placebo 912) umfassten, bestimmt. In diese klinischen Studien wurden Patienten mit soliden Tumoren (d.h. Bronchial-, Mamma-, Kolon-, Ovarialkarzinome) und lymphoiden malignen Erkrankungen (d.h. Lymphome, Multiple Myelome) eingeschlossen.

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen, die in kontrollierten klinischen Studien mit der Behandlung mit Nespo in Zusammenhang gebracht wurden, ist folgende:

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Systemorganklassen gemäß MedDRA	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig (≥1/100, <1/10)	Rash/Erytheme
Gefäßerkrankungen	Häufig (≥1/100, <1/10)	Thromboembolische Ereignisse einschließlich pulmonaler Embolien
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig (≥1/10)	Ödeme
	Häufig (≥1/100, <1/10)	Schmerzen an der Einstichstelle

Erfahrungen nach der Zulassung

Die nachfolgenden Nebenwirkungen wurden während der Anwendung von Nespo nach der Zulassung identifiziert:

- Erythroblastopenie: In Einzelfällen wurde in Verbindung mit einer Nespo-Therapie bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, 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 Nespo-Therapie abgebrochen werden und die Patienten dürfen nicht auf ein anderes rekombinantes Erythropoetin umgestellt werden (siehe Abschnitt 4.4).

- Allergische Reaktionen, einschließlich anaphylaktischer Reaktionen, Angioödeme, Hautrötungen und Urtikaria.

- Krampfanfälle

4.9 Überdosierung

Die therapeutische Breite von Nespo ist sehr groß. Selbst bei sehr hohen Serumspiegeln wurden keine Symptome einer Überdosierung beobachtet.

Im Falle einer Polyglobulie sollte Nespo vorübergehend abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2). Falls klinisch indiziert, kann eine Phlebotomie durchgeführt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antianämikum, ATC Code: B03XA02.

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.

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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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.

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 Dosisbedarfes hatte, wenn es als einzelne Injektion entweder alle drei Wochen, alle zwei Wochen oder einmal wöchentlich verabreicht wurde.

In einer randomisierten, doppelblinden, multinationalen Studie wurde die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit einer alle 3 Wochen erfolgenden Nespo-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 Nespo alle 3 Wochen, die andere Gruppe 2,25 µg/kg Nespo 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 (d.h. bei der ersten Dosisreduktion auf 300 µg in der Gruppe, die Nespo alle 3 Wochen erhielt und auf 1,35 µg/kg in der Gruppe, die eine wöchentliche Dosierung erhielt). In der Gruppe, in der Nespo alle 3 Wochen angewendet wurde, benötigten 72% der Patienten eine Dosisreduktion. In der Gruppe, in der Nespo 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 Nespo 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, wurde 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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

unterschiedliche Thromboseinzidenz und den damit verbundenen Komplikationen zwischen der Kontrollgruppe und der mit ESAs behandelten Gruppe erklären.

Zudem wurde ein systematischer Review von 57 klinischen Studien mit insgesamt 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.

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 Nespo 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 pharmakokinetischen Profile für den Erhebungszeitraum von bis zu einer Woche (168 Stunden) nach einer einzeln angewendeten subkutanen oder intravenösen Dosis wurden untersucht, um die Pharmakokinetik von Darbepoetin alfa bei dialyse- oder nicht-dialysepflichtigen pädiatrischen Patienten (3 bis 16 Jahre) mit chronischer Niereninsuffizienz zu bestimmen. Ein Vergleich mit den pharmakokinetischen Profilen von erwachsenen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, bei denen der gleiche Erhebungszeitraum untersucht wurde, ergab, dass die Pharmakokinetik von Darbepoetin alfa bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz vergleichbar war. Nach intravenöser Anwendung wurde 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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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 bis 8 µg/kg wöchentlich und 3 bis 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 Nespo alle drei Wochen in Kombination mit Chemotherapie behandelt wurden, wurde durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Studie ermöglichen 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 Nespo 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 Knochenmarkfibrose und Milzhypertrophie als auch eine Verbreiterung des EKG-QRS-Komplexes bei Hunden ein, jedoch wurden weder Herzrhythmusstörungen noch Veränderungen des QT-Intervalls beobachtet.

Nespo 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 postnatale Entwicklung. Die Plazentagängigkeit war minimal. Es wurde keine Veränderung der Fertilität festgestellt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumdihydrogenphosphat,
Dinatriumhydrogenphosphat,
Natriumchlorid,
Polysorbat 80,
Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien vorliegen, darf Nespo nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden oder als Infusion zusammen mit anderen Arzneimitteln gegeben werden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).
Nicht einfrieren.
Behältnis in der Umverpackung lagern, um es vor Licht zu schützen.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Eine Packung enthält eine bzw. vier Fertigspritze(n) mit 20 µg Nespo Injektionslösung in 0,5 ml (40 µg/ml).

Die Fertigspritzen sind entweder in Blister verpackt (1er- und 4er Packung) oder ohne Blisterpackung (nur 1er-Packung).

Die Fertigspritzen sind aus Glas (Glasart I) mit 27 Gauge Injektionsnadeln aus rostfreiem Stahl hergestellt. Die Nadelschutzkappe der Fertigspritze enthält getrockneten Naturkautschuk (ein Latexderivat). Siehe Abschnitt 4.4.

Möglicherweise werden nicht alle Packungen in den Handel gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nespo 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 Nespo-Lösung auf sichtbare Schwebeteilchen untersucht werden. Es dürfen nur farblose, klare oder leicht opaleszente Lösungen injiziert werden. Nicht schütteln. Fertigspritze sollte vor der Injektion Raumtemperatur erreichen.

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

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Verpackungsmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Mailand
Italien

Arzneimittel nicht länger zugelassen

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/01/184/005 (1-er Packung, Blister)
EU/1/01/184/006 (4-er Packung, Blister)
EU/1/01/184/035 (1-er Packung, ohne Blister)

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Zulassung: 8. Juni 2001
Datum der letzten Verlängerung: 19. Mai 2006

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel- Agentur (EMEA) http://www.emea.europa.eu/ verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nespo 30 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Darbepoetin alfa wird gentechnologisch mit Hilfe von Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-K1) hergestellt.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektionszubereitung) in einer Fertigspritze.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung der symptomatischen Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten.

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

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

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

Nespo ist gebrauchsfertig in einer Fertigspritze erhältlich. Hinweise für die Anwendung, Handhabung und Entsorgung siehe Abschnitt 6.6.

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. Nespo 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.

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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

(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 Nespo besteht aus zwei Phasen, der Korrekturphase und der Erhaltungsphase. Die Anleitung erfolgt im Folgenden separat für erwachsene und pädiatrische Patienten. Die Behandlung von pädiatrischen Patienten, die jünger als 1 Jahr sind, wurde nicht untersucht.

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. Bei nicht-dialysepflichtigen Patienten kann Nespo 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 circa 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

In der Erhaltungsphase kann Nespo einmal pro Woche oder einmal alle 2 Wochen angewendet werden. Dialysepatienten, die von einer wöchentlichen Dosierung auf eine Nespo-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 2 Wochen erreicht worden ist, kann Nespo bei nicht-dialysepflichtigen Patienten subkutan auch einmal monatlich angewendet werden. Die Dosis 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 circa 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 sollten engmaschig überwacht werden, um sicherzustellen, dass die niedrigste zugelassene Dosis von Nespo angewandt wird, um die Symptome der Anämie adäquat zu kontrollieren.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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, so dass 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 Nespo-Anwendung umgestellt werden können. Die wöchentliche Anfangsdosis von Nespo (µg/Woche) kann bestimmt werden durch Division der wöchentlichen Gesamtdosis von r-HuEPO (I.E./Woche) durch 200. Die zweiwöchentliche Anfangsdosis von Nespo (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 Nespo umgestellt, sollte die gleiche Applikationsart gewählt werden und der Hämoglobinwert wöchentlich oder alle zwei Wochen kontrolliert werden.

Pädiatrische Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

Korrekturphase

Bei pädiatrischen Patienten ≥ 11 Jahre beträgt die Anfangsdosis bei subkutaner oder intravenöser Anwendung 0,45 µg/kg Körpergewicht als einzelne Injektion einmal pro Woche. Bei nicht-dialysepflichtigen Patienten kann Nespo 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 circa 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.

Eine Anleitung bezüglich der Hämoglobinkorrektur für pädiatrische Patienten im Alter von 1 – 10 Jahren ist nicht verfügbar.

Erhaltungsphase

Bei pädiatrischen Patienten ≥ 11 Jahre kann Nespo in der Erhaltungsphase einmal pro Woche oder einmal alle 2 Wochen angewendet werden. Dialysepatienten, die von einer wöchentlichen Dosierung auf eine Nespo-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 2 Wochen erreicht worden ist, kann Nespo bei nicht-dialysepflichtigen Patienten subkutan auch einmal monatlich angewendet werden. Die Dosis sollte hierbei der doppelten Dosis der zweiwöchentlichen Anwendung entsprechen.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Bei pädiatrischen Patienten im Alter von 1-18 Jahren haben klinische Daten gezeigt, dass pädiatrische Patienten, die r-HuEPO zwei- oder dreimal pro Woche erhalten, auf eine wöchentliche Nespo-Anwendung und solche, die r-HuEPO einmal pro Woche erhalten, auf eine zweiwöchentliche Nespo-Anwendung umgestellt werden können. Die wöchentliche oder zweiwöchentliche Anfangsdosis von Nespo (µg/Woche) bei pädiatrischen Patienten kann durch Division der wöchentlichen Gesamtdosis von r-HuEPO (I.E./Woche) durch 240 bestimmt werden. Wegen individueller Schwankungsmöglichkeiten muss die Einstellung der optimalen therapeutischen Dosis bei jedem Patienten individuell erfolgen. Wird von r-HuEPO auf Nespo 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 circa 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 sollten engmaschig überwacht werden, um sicherzustellen, dass die niedrigste zugelassene Dosis von Nespo angewandt wird, um die Symptome der Anämie adäquat zu kontrollieren.

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, so dass entsprechende Dosisanpassungen zur Erhaltung des gewünschten Hämoglobinwertes durchgeführt werden können.

Behandlung der symptomatischen, chemotherapieinduzierten Anämie bei Tumorpatienten

Nespo 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 Körpergewicht), bei Anwendung einmal alle 3 Wochen. Alternativ kann eine wöchentliche Dosierung von 2,25 µg/kg Körpergewicht angewendet werden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Sofern der Patient nach 9 Wochen ein nur unzureichendes klinisches Ansprechen zeigt (Fatigue, Hämoglobinanstieg), ist eine weitere Therapie möglicherweise nicht wirksam.

Die Behandlung mit Nespo sollte ungefähr 4 Wochen nach Beendigung der Chemotherapie abgesetzt werden.

Wenn das therapeutische Ziel für den einzelnen Patienten erreicht wurde, muss eine Dosisreduktion um 25-50% erfolgen, um sicherzustellen, dass die niedrigste zugelassene Dosis von Nespo angewandt wird, um den Hämoglobinwert in einem Bereich zu halten, in dem die Symptome der Anämie adäquat 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 Nespo muss vorübergehend ausgesetzt werden, falls der Hämoglobinwert 13 g/dl (8,1 mmol/l) übersteigt. Nachdem der Hämoglobinwert auf unter 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.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegenüber Darbepoetin alfa, r-HuEPO oder einem der sonstigen Bestandteile.

Schwer kontrollierbarer Bluthochdruck.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

Der Blutdruck muss bei allen Patienten kontrolliert werden, insbesondere zu Beginn einer Nespo-Therapie. Bleibt der Blutdruck trotz Einleiten geeigneter Maßnahmen schwer kontrollierbar, kann der Hämoglobinwert möglicherweise durch eine Reduktion oder durch Aussetzen der Nespo-Dosis gesenkt werden (siehe Abschnitt 4.2).

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 Nespo-Therapie, sollten unverzüglich die Ursachen hierfür gesucht werden. Ein Mangel an Eisen, Folsäure oder Vitamin B12 reduziert die Wirksamkeit von Wirkstoffen, die die Erythropoese stimulieren 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.

Erythroblastopenien, durch neutralisierende Antikörper gegen Erythropoetin ausgelöst, wurden im Zusammenhang mit rekombinanten erythropoetischen Proteinen, einschließlich Darbepoetin alfa, berichtet. Dies wurde überwiegend bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz berichtet, die

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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 Darbepoetin alfa umgestellt werden (siehe Abschnitt 4.8).

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

Bei Patienten mit Sichelzellanämie oder Epilepsie muss Nespo mit Vorsicht angewendet werden.

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

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

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 Ereignisse und Shunt-Thrombosen beobachtet, wenn Wirkstoffe, die die Erythropoese stimulieren, angewendet wurden, um einen Zielhämoglobinwert von über 12 g/dl (7,5 mmol/l) zu erreichen.

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.

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

Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

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

Bei Patienten mit chronischem Nierenversagen und klinisch evidenter ischämischer Herzerkrankung oder dekompensierter Herzinsuffizienz muss der Zielhämoglobinwert individuell bestimmt werden. Ein oberer Grenzwert von 12 g/dl (7,5 mmol/l) sollte bei diesen Patienten angestrebt werden, es sei denn, schwere Symptome, wie z.B. Angina pectoris, machen ein anderes Vorgehen notwendig.

Die Serum-Kaliumspiegel müssen während der Nespo-Therapie regelmäßig kontrolliert werden. Nach Nespo-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 Nespo-Anwendung in Betracht gezogen werden, bis sich der Spiegel normalisiert hat.

Tumorpatienten

Auswirkungen auf 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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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 Nespo und anderen, die Erythropoese stimulierenden Wirkstoffen:

- 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. ESAs 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. ESAs 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 Nespo mit anderen Substanzen hin. Jedoch besteht potentiell die Möglichkeit einer Wechselwirkung mit Arzneimitteln, die stark an Erythrozyten binden, z.B. Ciclosporin und Tacrolimus. Wird Darbepoetin alfa zusammen mit einem dieser Arzneistoffe angewendet, müssen die Blutspiegel dieser Arzneimittel kontrolliert und die Dosis dem steigenden Hämoglobinwert angepasst werden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Für Nespo sind keine klinischen Daten zur Anwendung in der Schwangerschaft verfügbar.

Studien bei Tieren geben keine Hinweise auf eine direkte schädigende Wirkung in Bezug auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung.

Eine Verordnung für Schwangere sollte mit Vorsicht erfolgen.

Da keine klinischen Erfahrungen mit stillenden Frauen vorliegen, darf Nespo in der Stillzeit nicht angewendet werden. Wenn eine Nespo-Therapie absolut indiziert ist, muss das Stillen beendet werden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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

Bei der Anwendung von Nespo wurden keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beobachtet.

4.8 Nebenwirkungen

Allgemein

Es wurde über schwerwiegende allergische Reaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktionen, Angioödeme, Dyspnoe, Hautrötungen und Urtikaria in Verbindung mit Darbepoetin alfa berichtet.

Erfahrungen aus klinischen Studien

Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

Die dargelegten Daten aus kontrollierten Studien schlossen 1357 Patienten ein, 766 die Nespo erhielten, und 591 Patienten, die r-HuEPO erhielten. In der Nespo-Gruppe erhielten 83% eine Dialyse und 17 % erhielten keine Dialyse.

Schmerzen an der Einstichstelle, die auf die Behandlung zurückgeführt werden, traten in Studien, in welchen Nespo als subkutane Injektion angewendet wurde, auf. Diese wurden im Vergleich zur r-HuEPO-Anwendung häufiger beobachtet. Die Beschwerden an der Einstichstelle waren im Allgemeinen leicht und von vorübergehender Art und traten überwiegend nach der ersten Injektion auf.

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen, die in kontrollierten klinischen Studien mit der Behandlung mit Nespo in Zusammenhang gebracht wurden, ist folgende:

Systemorganklassen gemäß MedDRA	**Häufigkeit**	**Nebenwirkungen**
Herzerkrankungen	Sehr häufig (≥1/10)	Bluthochdruck
Erkankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig (≥1/100, <1/10)	Rash/Erytheme
Gefäßerkrankungen	Gelegentlich (≥1/1.000, <1/100)	Thromboembolische Ereignisse
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig (≥1/100, <1/10)	Schmerzen an der Einstichstelle

Tumorpatienten

Die Nebenwirkungen wurden basierend auf gepoolten Daten von sieben randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien mit Nespo, die insgesamt 2112 Patienten (Nespo 1200, Placebo 912) umfassten, bestimmt. In diese klinischen Studien wurden Patienten mit soliden Tumoren (d.h. Bronchial-, Mamma-, Kolon-, Ovarialkarzinome) und lymphoiden malignen Erkrankungen (d.h. Lymphome, Multiple Myelome) eingeschlossen.

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen, die in kontrollierten klinischen Studien mit der Behandlung mit Nespo in Zusammenhang gebracht wurden, ist folgende:

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Systemorganklassen gemäß MedDRA	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig (≥1/100, <1/10)	Rash/Erytheme
Gefäßerkrankungen	Häufig (≥1/100, <1/10)	Thromboembolische Ereignisse einschließlich pulmonaler Embolien
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig (≥1/10)	Ödeme
	Häufig (≥1/100, <1/10)	Schmerzen an der Einstichstelle

Erfahrungen nach der Zulassung

Die nachfolgenden Nebenwirkungen wurden während der Anwendung von Nespo nach der Zulassung identifiziert:

- Erythroblastopenie: In Einzelfällen wurde in Verbindung mit einer Nespo-Therapie bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, 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 Nespo-Therapie abgebrochen werden und die Patienten dürfen nicht auf ein anderes rekombinantes Erythropoetin umgestellt werden (siehe Abschnitt 4.4).

- Allergische Reaktionen, einschließlich anaphylaktischer Reaktionen, Angioödeme, Hautrötungen und Urtikaria.

- Krampfanfälle

4.9 Überdosierung

Die therapeutische Breite von Nespo ist sehr groß. Selbst bei sehr hohen Serumspiegeln wurden keine Symptome einer Überdosierung beobachtet.

Im Falle einer Polyglobulie sollte Nespo vorübergehend abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2). Falls klinisch indiziert, kann eine Phlebotomie durchgeführt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antianämikum, ATC Code: B03XA02.

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.

Darbepoetin alfa stimuliert die Erythropoese durch denselben Mechanismus wie das endogene Hormon. Darbepoetin alfa hat fünf stickstoffgebundene Kohlenhydratketten, während das endogene

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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.

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 Dosisbedarfes hatte, wenn es als einzelne Injektion entweder alle drei Wochen, alle zwei Wochen oder einmal wöchentlich verabreicht wurde.

In einer randomisierten, doppelblinden, multinationalen Studie wurde die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit einer alle 3 Wochen erfolgenden Nespo-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 Nespo alle 3 Wochen, die andere Gruppe 2,25 µg/kg Nespo 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 (d.h. bei der ersten Dosisreduktion auf 300 µg in der Gruppe, die Nespo alle 3 Wochen erhielt und auf 1,35 µg/kg in der Gruppe, die eine wöchentliche Dosierung erhielt). In der Gruppe, in der Nespo alle 3 Wochen angewendet wurde, benötigten 72% der Patienten eine Dosisreduktion. In der Gruppe, in der Nespo 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 Nespo 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, wurde 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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

nicht allein durch die unterschiedliche Thromboseinzidenz und den damit verbundenen Komplikationen zwischen der Kontrollgruppe und der mit ESAs behandelten Gruppe erklären.

Zudem wurde ein systematischer Review von 57 klinischen Studien mit insgesamt 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.

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 Nespo 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 pharmakokinetischen Profile für den Erhebungszeitraum von bis zu einer Woche (168 Stunden) nach einer einzeln angewendeten subkutanen oder intravenösen Dosis wurden untersucht, um die Pharmakokinetik von Darbepoetin alfa bei dialyse- oder nicht-dialysepflichtigen pädiatrischen Patienten (3 bis 16 Jahre) mit chronischer Niereninsuffizienz zu bestimmen. Ein Vergleich mit den pharmakokinetischen Profilen von erwachsenen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, bei denen der gleiche Erhebungszeitraum untersucht wurde, ergab, dass die Pharmakokinetik von Darbepoetin alfa bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz vergleichbar war. Nach intravenöser Anwendung wurde 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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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 bis 8 µg/kg wöchentlich und 3 bis 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 Nespo alle drei Wochen in Kombination mit Chemotherapie behandelt wurden, wurde durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Studie ermöglichen 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 Nespo 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 Knochenmarkfibrose und Milzhypertrophie als auch eine Verbreiterung des EKG-QRS-Komplexes bei Hunden ein, jedoch wurden weder Herzrhythmusstörungen noch Veränderungen des QT-Intervalls beobachtet.

Nespo 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 postnatale Entwicklung. Die Plazentagängigkeit war minimal. Es wurde keine Veränderung der Fertilität festgestellt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumdihydrogenphosphat,
Dinatriumhydrogenphosphat,
Natriumchlorid,
Polysorbat 80,
Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien vorliegen, darf Nespo nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden oder als Infusion zusammen mit anderen Arzneimitteln gegeben werden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).
Nicht einfrieren.
Behältnis in der Umverpackung lagern, um es vor Licht zu schützen.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Eine Packung enthält eine bzw. vier Fertigspritze(n) mit 30 µg Nespo Injektionslösung in 0,3 ml (100 µg/ml).

Die Fertigspritzen sind entweder in Blister verpackt (1er- und 4er Packung) oder ohne Blisterpackung (nur 1er-Packung).

Die Fertigspritzen sind aus Glas (Glasart I) mit 27 Gauge Injektionsnadeln aus rostfreiem Stahl hergestellt. Die Nadelschutzkappe der Fertigspritze enthält getrockneten Naturkautschuk (ein Latexderivat). Siehe Abschnitt 4.4.

Möglicherweise werden nicht alle Packungen in den Handel gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nespo 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 Nespo-Lösung auf sichtbare Schwebeteilchen untersucht werden. Es dürfen nur farblose, klare oder leicht opaleszente Lösungen injiziert werden. Nicht schütteln. Fertigspritze sollte vor der Injektion Raumtemperatur erreichen.

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

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Verpackungsmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Mailand
Italien

Arzneimittel nicht länger zugelassen

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/01/184/011 (1-er Packung, Blister)
EU/1/01/184/012 (4-er Packung, Blister)
EU/1/01/184/038 (1-er Packung, ohne Blister)

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Zulassung: 8. Juni 2001
Datum der letzten Verlängerung: 19. Mai 2006

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel- Agentur (EMEA) http://www.emea.europa.eu/ verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nespo 40 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Darbepoetin alfa wird gentechnologisch mit Hilfe von Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-K1) hergestellt.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektionszubereitung) in einer Fertigspritze.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung der symptomatischen Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten.

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

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

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

Nespo ist gebrauchsfertig in einer Fertigspritze erhältlich. Hinweise für die Anwendung, Handhabung und Entsorgung siehe Abschnitt 6.6.

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. Nespo 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.

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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

(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 Nespo besteht aus zwei Phasen, der Korrekturphase und der Erhaltungsphase. Die Anleitung erfolgt im Folgenden separat für erwachsene und pädiatrische Patienten. Die Behandlung von pädiatrischen Patienten, die jünger als 1 Jahr sind, wurde nicht untersucht.

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. Bei nicht-dialysepflichtigen Patienten kann Nespo 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 circa 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

In der Erhaltungsphase kann Nespo einmal pro Woche oder einmal alle 2 Wochen angewendet werden. Dialysepatienten, die von einer wöchentlichen Dosierung auf eine Nespo-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 2 Wochen erreicht worden ist, kann Nespo bei nicht-dialysepflichtigen Patienten subkutan auch einmal monatlich angewendet werden. Die Dosis 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 circa 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 sollten engmaschig überwacht werden, um sicherzustellen, dass die niedrigste zugelassene Dosis von Nespo angewandt wird, um die Symptome der Anämie adäquat zu kontrollieren.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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, so dass 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 Nespo-Anwendung umgestellt werden können. Die wöchentliche Anfangsdosis von Nespo (µg/Woche) kann bestimmt werden durch Division der wöchentlichen Gesamtdosis von r-HuEPO (I.E./Woche) durch 200. Die zweiwöchentliche Anfangsdosis von Nespo (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 Nespo umgestellt, sollte die gleiche Applikationsart gewählt werden und der Hämoglobinwert wöchentlich oder alle zwei Wochen kontrolliert werden.

Pädiatrische Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

Korrekturphase

Bei pädiatrischen Patienten ≥ 11 Jahre beträgt die Anfangsdosis bei subkutaner oder intravenöser Anwendung 0,45 µg/kg Körpergewicht als einzelne Injektion einmal pro Woche. Bei nicht-dialysepflichtigen Patienten kann Nespo 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 circa 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.

Eine Anleitung bezüglich der Hämoglobinkorrektur für pädiatrische Patienten im Alter von 1 – 10 Jahren ist nicht verfügbar.

Erhaltungsphase

Bei pädiatrischen Patienten ≥ 11 Jahre kann Nespo in der Erhaltungsphase einmal pro Woche oder einmal alle 2 Wochen angewendet werden. Dialysepatienten, die von einer wöchentlichen Dosierung auf eine Nespo-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 2 Wochen erreicht worden ist, kann Nespo bei nicht-dialysepflichtigen Patienten subkutan auch einmal monatlich angewendet werden. Die Dosis sollte hierbei der doppelten Dosis der zweiwöchentlichen Anwendung entsprechen.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Bei pädiatrischen Patienten im Alter von 1-18 Jahren haben klinische Daten gezeigt, dass pädiatrische Patienten, die r-HuEPO zwei- oder dreimal pro Woche erhalten, auf eine wöchentliche Nespo-Anwendung und solche, die r-HuEPO einmal pro Woche erhalten, auf eine zweiwöchentliche Nespo-Anwendung umgestellt werden können. Die wöchentliche oder zweiwöchentliche Anfangsdosis von Nespo (µg/Woche) bei pädiatrischen Patienten kann durch Division der wöchentlichen Gesamtdosis von r-HuEPO (I.E./Woche) durch 240 bestimmt werden. Wegen individueller Schwankungsmöglichkeiten muss die Einstellung der optimalen therapeutischen Dosis bei jedem Patienten individuell erfolgen. Wird von r-HuEPO auf Nespo 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 circa 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 sollten engmaschig überwacht werden, um sicherzustellen, dass die niedrigste zugelassene Dosis von Nespo angewandt wird, um die Symptome der Anämie adäquat zu kontrollieren.

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, so dass entsprechende Dosisanpassungen zur Erhaltung des gewünschten Hämoglobinwertes durchgeführt werden können.

Behandlung der symptomatischen, chemotherapieinduzierten Anämie bei Tumorpatienten

Nespo 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 Körpergewicht), bei Anwendung einmal alle 3 Wochen. Alternativ kann eine wöchentliche Dosierung von 2,25 µg/kg Körpergewicht angewendet werden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Sofern der Patient nach 9 Wochen ein nur unzureichendes klinisches Ansprechen zeigt (Fatigue, Hämoglobinanstieg), ist eine weitere Therapie möglicherweise nicht wirksam.

Die Behandlung mit Nespo sollte ungefähr 4 Wochen nach Beendigung der Chemotherapie abgesetzt werden.

Wenn das therapeutische Ziel für den einzelnen Patienten erreicht wurde, muss eine Dosisreduktion um 25-50% erfolgen, um sicherzustellen, dass die niedrigste zugelassene Dosis von Nespo angewandt wird, um den Hämoglobinwert in einem Bereich zu halten, in dem die Symptome der Anämie adäquat 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 Nespo muss vorübergehend ausgesetzt werden, falls der Hämoglobinwert 13 g/dl (8,1 mmol/l) übersteigt. Nachdem der Hämoglobinwert auf unter 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.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegenüber Darbepoetin alfa, r-HuEPO oder einem der sonstigen Bestandteile.

Schwer kontrollierbarer Bluthochdruck.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

Der Blutdruck muss bei allen Patienten kontrolliert werden, insbesondere zu Beginn einer Nespo-Therapie. Bleibt der Blutdruck trotz Einleiten geeigneter Maßnahmen schwer kontrollierbar, kann der Hämoglobinwert möglicherweise durch eine Reduktion oder durch Aussetzen der Nespo-Dosis gesenkt werden (siehe Abschnitt 4.2).

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 Nespo-Therapie, sollten unverzüglich die Ursachen hierfür gesucht werden. Ein Mangel an Eisen, Folsäure oder Vitamin B12 reduziert die Wirksamkeit von Wirkstoffen, die die Erythropoese stimulieren 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.

Erythroblastopenien, durch neutralisierende Antikörper gegen Erythropoetin ausgelöst, wurden im Zusammenhang mit rekombinanten erythropoetischen Proteinen, einschließlich Darbepoetin alfa, berichtet. Dies wurde überwiegend bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz berichtet, die

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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 Darbepoetin alfa umgestellt werden (siehe Abschnitt 4.8).

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

Bei Patienten mit Sichelzellanämie oder Epilepsie muss Nespo mit Vorsicht angewendet werden.

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

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

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 Ereignisse und Shunt-Thrombosen beobachtet, wenn Wirkstoffe, die die Erythropoese stimulieren, angewendet wurden, um einen Zielhämoglobinwert von über 12 g/dl (7,5 mmol/l) zu erreichen.

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.

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

Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

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

Bei Patienten mit chronischem Nierenversagen und klinisch evidenter ischämischer Herzerkrankung oder dekompensierter Herzinsuffizienz muss der Zielhämoglobinwert individuell bestimmt werden. Ein oberer Grenzwert von 12 g/dl (7,5 mmol/l) sollte bei diesen Patienten angestrebt werden, es sei denn, schwere Symptome, wie z.B. Angina pectoris, machen ein anderes Vorgehen notwendig.

Die Serum-Kaliumspiegel müssen während der Nespo-Therapie regelmäßig kontrolliert werden. Nach Nespo-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 Nespo-Anwendung in Betracht gezogen werden, bis sich der Spiegel normalisiert hat.

Tumorpatienten

Auswirkungen auf 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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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 Nespo und anderen, die Erythropoese stimulierenden Wirkstoffen:

- 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. ESAs 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. ESAs 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 Nespo mit anderen Substanzen hin. Jedoch besteht potentiell die Möglichkeit einer Wechselwirkung mit Arzneimitteln, die stark an Erythrozyten binden, z.B. Ciclosporin und Tacrolimus. Wird Darbepoetin alfa zusammen mit einem dieser Arzneistoffe angewendet, müssen die Blutspiegel dieser Arzneimittel kontrolliert und die Dosis dem steigenden Hämoglobinwert angepasst werden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Für Nespo sind keine klinischen Daten zur Anwendung in der Schwangerschaft verfügbar.

Studien bei Tieren geben keine Hinweise auf eine direkte schädigende Wirkung in Bezug auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung.

Eine Verordnung für Schwangere sollte mit Vorsicht erfolgen.

Da keine klinischen Erfahrungen mit stillenden Frauen vorliegen, darf Nespo in der Stillzeit nicht angewendet werden. Wenn eine Nespo-Therapie absolut indiziert ist, muss das Stillen beendet werden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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

Bei der Anwendung von Nespo wurden keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beobachtet.

4.8 Nebenwirkungen

Allgemein

Es wurde über schwerwiegende allergische Reaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktionen, Angioödeme, Dyspnoe, Hautrötungen und Urtikaria in Verbindung mit Darbepoetin alfa berichtet.

Erfahrungen aus klinischen Studien

Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

Die dargelegten Daten aus kontrollierten Studien schlossen 1357 Patienten ein, 766 die Nespo erhielten, und 591 Patienten, die r-HuEPO erhielten. In der Nespo-Gruppe erhielten 83% eine Dialyse und 17 % erhielten keine Dialyse.

Schmerzen an der Einstichstelle, die auf die Behandlung zurückgeführt werden, traten in Studien, in welchen Nespo als subkutane Injektion angewendet wurde, auf. Diese wurden im Vergleich zur r-HuEPO-Anwendung häufiger beobachtet. Die Beschwerden an der Einstichstelle waren im Allgemeinen leicht und von vorübergehender Art und traten überwiegend nach der ersten Injektion auf.

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen, die in kontrollierten klinischen Studien mit der Behandlung mit Nespo in Zusammenhang gebracht wurden, ist folgende:

Systemorganklassen gemäß MedDRA	**Häufigkeit**	**Nebenwirkungen**
Herzerkrankungen	Sehr häufig (≥1/10)	Bluthochdruck
Erkankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig (≥1/100, <1/10)	Rash/Erytheme
Gefäßerkrankungen	Gelegentlich (≥1/1.000, <1/100)	Thromboembolische Ereignisse
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig (≥1/100, <1/10)	Schmerzen an der Einstichstelle

Tumorpatienten

Die Nebenwirkungen wurden basierend auf gepoolten Daten von sieben randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien mit Nespo, die insgesamt 2112 Patienten (Nespo 1200, Placebo 912) umfassten, bestimmt. In diese klinischen Studien wurden Patienten mit soliden Tumoren (d.h. Bronchial-, Mamma-, Kolon-, Ovarialkarzinome) und lymphoiden malignen Erkrankungen (d.h. Lymphome, Multiple Myelome) eingeschlossen.

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen, die in kontrollierten klinischen Studien mit der Behandlung mit Nespo in Zusammenhang gebracht wurden, ist folgende:

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Systemorganklassen gemäß MedDRA	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig (≥1/100, <1/10)	Rash/Erytheme
Gefäßerkrankungen	Häufig (≥1/100, <1/10)	Thromboembolische Ereignisse einschließlich pulmonaler Embolien
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig (≥1/10)	Ödeme
	Häufig (≥1/100, <1/10)	Schmerzen an der Einstichstelle

Erfahrungen nach der Zulassung

Die nachfolgenden Nebenwirkungen wurden während der Anwendung von Nespo nach der Zulassung identifiziert:

- Erythroblastopenie: In Einzelfällen wurde in Verbindung mit einer Nespo-Therapie bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, 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 Nespo-Therapie abgebrochen werden und die Patienten dürfen nicht auf ein anderes rekombinantes Erythropoetin umgestellt werden (siehe Abschnitt 4.4).

- Allergische Reaktionen, einschließlich anaphylaktischer Reaktionen, Angioödeme, Hautrötungen und Urtikaria.

- Krampfanfälle

Art.

4.9 Überdosierung

Die therapeutische Breite von Nespo ist sehr groß. Selbst bei sehr hohen Serumspiegeln wurden keine Symptome einer Überdosierung beobachtet.

Im Falle einer Polyglobulie sollte Nespo vorübergehend abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2). Falls klinisch indiziert, kann eine Phlebotomie durchgeführt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antianämikum, ATC Code: B03XA02.

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.

Darbepoetin alfa stimuliert die Erythropoese durch denselben Mechanismus wie das endogene Hormon. Darbepoetin alfa hat fünf stickstoffgebundene Kohlenhydratketten, während das endogene

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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.

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 Dosisbedarfes hatte, wenn es als einzelne Injektion entweder alle drei Wochen, alle zwei Wochen oder einmal wöchentlich verabreicht wurde.

In einer randomisierten, doppelblinden, multinationalen Studie wurde die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit einer alle 3 Wochen erfolgenden Nespo-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 Nespo alle 3 Wochen, die andere Gruppe 2,25 µg/kg Nespo 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 (d.h. bei der ersten Dosisreduktion auf 300 µg in der Gruppe, die Nespo alle 3 Wochen erhielt und auf 1,35 µg/kg in der Gruppe, die eine wöchentliche Dosierung erhielt). In der Gruppe, in der Nespo alle 3 Wochen angewendet wurde, benötigten 72% der Patienten eine Dosisreduktion. In der Gruppe, in der Nespo 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 Nespo 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, wurde 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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

nicht allein durch die unterschiedliche Thromboseinzidenz und den damit verbundenen Komplikationen zwischen der Kontrollgruppe und der mit ESAs behandelten Gruppe erklären.

Zudem wurde ein systematischer Review von 57 klinischen Studien mit insgesamt 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.

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 Nespo 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 pharmakokinetischen Profile für den Erhebungszeitraum von bis zu einer Woche (168 Stunden) nach einer einzeln angewendeten subkutanen oder intravenösen Dosis wurden untersucht, um die Pharmakokinetik von Darbepoetin alfa bei dialyse- oder nicht-dialysepflichtigen pädiatrischen Patienten (3 bis 16 Jahre) mit chronischer Niereninsuffizienz zu bestimmen. Ein Vergleich mit den pharmakokinetischen Profilen von erwachsenen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, bei denen der gleiche Erhebungszeitraum untersucht wurde, ergab, dass die Pharmakokinetik von Darbepoetin alfa bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz vergleichbar war. Nach intravenöser Anwendung wurde 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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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 bis 8 µg/kg wöchentlich und 3 bis 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 Nespo alle drei Wochen in Kombination mit Chemotherapie behandelt wurden, wurde durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Studie ermöglichen 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 Nespo 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 Knochenmarkfibrose und Milzhypertrophie als auch eine Verbreiterung des EKG-QRS-Komplexes bei Hunden ein, jedoch wurden weder Herzrhythmusstörungen noch Veränderungen des QT-Intervalls beobachtet.

Nespo 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 postnatale Entwicklung. Die Plazentagängigkeit war minimal. Es wurde keine Veränderung der Fertilität festgestellt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumdihydrogenphosphat,
Dinatriumhydrogenphosphat,
Natriumchlorid,
Polysorbat 80,
Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien vorliegen, darf Nespo nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden oder als Infusion zusammen mit anderen Arzneimitteln gegeben werden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).
Nicht einfrieren.
Behältnis in der Umverpackung lagern, um es vor Licht zu schützen.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Eine Packung enthält eine bzw. vier Fertigspritze(n) mit 40 µg Nespo Injektionslösung in 0,4 ml (100 µg/ml).

Die Fertigspritzen sind entweder in Blister verpackt (1er- und 4er Packung) oder ohne Blisterpackung (nur 1er-Packung).

Die Fertigspritzen sind aus Glas (Glasart I) mit 27 Gauge Injektionsnadeln aus rostfreiem Stahl hergestellt. Die Nadelschutzkappe der Fertigspritze enthält getrockneten Naturkautschuk (ein Latexderivat). Siehe Abschnitt 4.4.

Möglicherweise werden nicht alle Packungen in den Handel gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nespo 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 Nespo-Lösung auf sichtbare Schwebeteilchen untersucht werden. Es dürfen nur farblose, klare oder leicht opaleszente Lösungen injiziert werden. Nicht schütteln. Fertigspritze sollte vor der Injektion Raumtemperatur erreichen.

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

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Verpackungsmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Mailand
Italien

Arzneimittel nicht länger zugelassen

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/01/184/009 (1-er Packung, Blister)
EU/1/01/184/010 (4-er Packung, Blister)
EU/1/01/184/037 (1-er Packung, ohne Blister)

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Zulassung: 8. Juni 2001
Datum der letzten Verlängerung: 19. Mai 2006

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel- Agentur (EMEA) http://www.emea.europa.eu/ verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nespo 50 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Darbepoetin alfa wird gentechnologisch mit Hilfe von Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-K1) hergestellt.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektionszubereitung) in einer Fertigspritze.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung der symptomatischen Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten.

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

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

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

Nespo ist gebrauchsfertig in einer Fertigspritze erhältlich. Hinweise für die Anwendung, Handhabung und Entsorgung siehe Abschnitt 6.6.

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. Nespo 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.

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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

(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 Nespo besteht aus zwei Phasen, der Korrekturphase und der Erhaltungsphase. Die Anleitung erfolgt im Folgenden separat für erwachsene und pädiatrische Patienten. Die Behandlung von pädiatrischen Patienten, die jünger als 1 Jahr sind, wurde nicht untersucht.

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. Bei nicht-dialysepflichtigen Patienten kann Nespo 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 circa 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

In der Erhaltungsphase kann Nespo einmal pro Woche oder einmal alle 2 Wochen angewendet werden. Dialysepatienten, die von einer wöchentlichen Dosierung auf eine Nespo-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 2 Wochen erreicht worden ist, kann Nespo bei nicht-dialysepflichtigen Patienten subkutan auch einmal monatlich angewendet werden. Die Dosis 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 circa 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 sollten engmaschig überwacht werden, um sicherzustellen, dass die niedrigste zugelassene Dosis von Nespo angewandt wird, um die Symptome der Anämie adäquat zu kontrollieren.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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, so dass 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 Nespo-Anwendung umgestellt werden können. Die wöchentliche Anfangsdosis von Nespo (µg/Woche) kann bestimmt werden durch Division der wöchentlichen Gesamtdosis von r-HuEPO (I.E./Woche) durch 200. Die zweiwöchentliche Anfangsdosis von Nespo (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 Nespo umgestellt, sollte die gleiche Applikationsart gewählt werden und der Hämoglobinwert wöchentlich oder alle zwei Wochen kontrolliert werden.

Pädiatrische Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

Korrekturphase

Bei pädiatrischen Patienten ≥ 11 Jahre beträgt die Anfangsdosis bei subkutaner oder intravenöser Anwendung 0,45 µg/kg Körpergewicht als einzelne Injektion einmal pro Woche. Bei nicht-dialysepflichtigen Patienten kann Nespo 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 circa 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.

Eine Anleitung bezüglich der Hämoglobinkorrektur für pädiatrische Patienten im Alter von 1 – 10 Jahren ist nicht verfügbar.

Erhaltungsphase

Bei pädiatrischen Patienten ≥ 11 Jahre kann Nespo in der Erhaltungsphase einmal pro Woche oder einmal alle 2 Wochen angewendet werden. Dialysepatienten, die von einer wöchentlichen Dosierung auf eine Nespo-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 2 Wochen erreicht worden ist, kann Nespo bei nicht-dialysepflichtigen Patienten subkutan auch einmal monatlich angewendet werden. Die Dosis sollte hierbei der doppelten Dosis der zweiwöchentlichen Anwendung entsprechen.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Bei pädiatrischen Patienten im Alter von 1-18 Jahren haben klinische Daten gezeigt, dass pädiatrische Patienten, die r-HuEPO zwei- oder dreimal pro Woche erhalten, auf eine wöchentliche Nespo-Anwendung und solche, die r-HuEPO einmal pro Woche erhalten, auf eine zweiwöchentliche Nespo-Anwendung umgestellt werden können. Die wöchentliche oder zweiwöchentliche Anfangsdosis von Nespo (µg/Woche) bei pädiatrischen Patienten kann durch Division der wöchentlichen Gesamtdosis von r-HuEPO (I.E./Woche) durch 240 bestimmt werden. Wegen individueller Schwankungsmöglichkeiten muss die Einstellung der optimalen therapeutischen Dosis bei jedem Patienten individuell erfolgen. Wird von r-HuEPO auf Nespo 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 circa 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 sollten engmaschig überwacht werden, um sicherzustellen, dass die niedrigste zugelassene Dosis von Nespo angewandt wird, um die Symptome der Anämie adäquat zu kontrollieren.

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, so dass entsprechende Dosisanpassungen zur Erhaltung des gewünschten Hämoglobinwertes durchgeführt werden können.

Behandlung der symptomatischen, chemotherapieinduzierten Anämie bei Tumorpatienten

Nespo 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 Körpergewicht), bei Anwendung einmal alle 3 Wochen. Alternativ kann eine wöchentliche Dosierung von 2,25 µg/kg Körpergewicht angewendet werden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Sofern der Patient nach 9 Wochen ein nur unzureichendes klinisches Ansprechen zeigt (Fatigue, Hämoglobinanstieg), ist eine weitere Therapie möglicherweise nicht wirksam.

Die Behandlung mit Nespo sollte ungefähr 4 Wochen nach Beendigung der Chemotherapie abgesetzt werden.

Wenn das therapeutische Ziel für den einzelnen Patienten erreicht wurde, muss eine Dosisreduktion um 25-50% erfolgen, um sicherzustellen, dass die niedrigste zugelassene Dosis von Nespo angewandt wird, um den Hämoglobinwert in einem Bereich zu halten, in dem die Symptome der Anämie adäquat 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 Nespo muss vorübergehend ausgesetzt werden, falls der Hämoglobinwert 13 g/dl (8,1 mmol/l) übersteigt. Nachdem der Hämoglobinwert auf unter 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.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegenüber Darbepoetin alfa, r-HuEPO oder einem der sonstigen Bestandteile.

Schwer kontrollierbarer Bluthochdruck.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

Der Blutdruck muss bei allen Patienten kontrolliert werden, insbesondere zu Beginn einer Nespo-Therapie. Bleibt der Blutdruck trotz Einleiten geeigneter Maßnahmen schwer kontrollierbar, kann der Hämoglobinwert möglicherweise durch eine Reduktion oder durch Aussetzen der Nespo-Dosis gesenkt werden (siehe Abschnitt 4.2).

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 Nespo-Therapie, sollten unverzüglich die Ursachen hierfür gesucht werden. Ein Mangel an Eisen, Folsäure oder Vitamin B12 reduziert die Wirksamkeit von Wirkstoffen, die die Erythropoese stimulieren 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.

Erythroblastopenien, durch neutralisierende Antikörper gegen Erythropoetin ausgelöst, wurden im Zusammenhang mit rekombinanten erythropoetischen Proteinen, einschließlich Darbepoetin alfa, berichtet. Dies wurde überwiegend bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz berichtet, die

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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 Darbepoetin alfa umgestellt werden (siehe Abschnitt 4.8).

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

Bei Patienten mit Sichelzellanämie oder Epilepsie muss Nespo mit Vorsicht angewendet werden.

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

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

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 Ereignisse und Shunt-Thrombosen beobachtet, wenn Wirkstoffe, die die Erythropoese stimulieren, angewendet wurden, um einen Zielhämoglobinwert von über 12 g/dl (7,5 mmol/l) zu erreichen.

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.

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

Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

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

Bei Patienten mit chronischem Nierenversagen und klinisch evidenter ischämischer Herzerkrankung oder dekompensierter Herzinsuffizienz muss der Zielhämoglobinwert individuell bestimmt werden. Ein oberer Grenzwert von 12 g/dl (7,5 mmol/l) sollte bei diesen Patienten angestrebt werden, es sei denn, schwere Symptome, wie z.B. Angina pectoris, machen ein anderes Vorgehen notwendig.

Die Serum-Kaliumspiegel müssen während der Nespo-Therapie regelmäßig kontrolliert werden. Nach Nespo-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 Nespo-Anwendung in Betracht gezogen werden, bis sich der Spiegel normalisiert hat.

Tumorpatienten

Auswirkungen auf 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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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 Nespo und anderen, die Erythropoese stimulierenden Wirkstoffen:

- 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. ESAs 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. ESAs 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 Nespo mit anderen Substanzen hin. Jedoch besteht potentiell die Möglichkeit einer Wechselwirkung mit Arzneimitteln, die stark an Erythrozyten binden, z.B. Ciclosporin und Tacrolimus. Wird Darbepoetin alfa zusammen mit einem dieser Arzneistoffe angewendet, müssen die Blutspiegel dieser Arzneimittel kontrolliert und die Dosis dem steigenden Hämoglobinwert angepasst werden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Für Nespo sind keine klinischen Daten zur Anwendung in der Schwangerschaft verfügbar.

Studien bei Tieren geben keine Hinweise auf eine direkte schädigende Wirkung in Bezug auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung.

Eine Verordnung für Schwangere sollte mit Vorsicht erfolgen.

Da keine klinischen Erfahrungen mit stillenden Frauen vorliegen, darf Nespo in der Stillzeit nicht angewendet werden. Wenn eine Nespo-Therapie absolut indiziert ist, muss das Stillen beendet werden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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

Bei der Anwendung von Nespo wurden keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beobachtet.

4.8 Nebenwirkungen

Allgemein

Es wurde über schwerwiegende allergische Reaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktionen, Angioödeme, Dyspnoe, Hautrötungen und Urtikaria in Verbindung mit Darbepoetin alfa berichtet.

Erfahrungen aus klinischen Studien

Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

Die dargelegten Daten aus kontrollierten Studien schlossen 1357 Patienten ein, 766 die Nespo erhielten, und 591 Patienten, die r-HuEPO erhielten. In der Nespo-Gruppe erhielten 83% eine Dialyse und 17 % erhielten keine Dialyse.

Schmerzen an der Einstichstelle, die auf die Behandlung zurückgeführt werden, traten in Studien, in welchen Nespo als subkutane Injektion angewendet wurde, auf. Diese wurden im Vergleich zur r-HuEPO-Anwendung häufiger beobachtet. Die Beschwerden an der Einstichstelle waren im Allgemeinen leicht und von vorübergehender Art und traten überwiegend nach der ersten Injektion auf.

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen, die in kontrollierten klinischen Studien mit der Behandlung mit Nespo in Zusammenhang gebracht wurden, ist folgende:

Systemorganklassen gemäß MedDRA	**Häufigkeit**	**Nebenwirkungen**
Herzerkrankungen	Sehr häufig (≥1/10)	Bluthochdruck
Erkankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig (≥1/100, <1/10)	Rash/Erytheme
Gefäßerkrankungen	Gelegentlich (≥1/1.000, <1/100)	Thromboembolische Ereignisse
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig (≥1/100, <1/10)	Schmerzen an der Einstichstelle

Tumorpatienten

Die Nebenwirkungen wurden basierend auf gepoolten Daten von sieben randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien mit Nespo, die insgesamt 2112 Patienten (Nespo 1200, Placebo 912) umfassten, bestimmt. In diese klinischen Studien wurden Patienten mit soliden Tumoren (d.h. Bronchial-, Mamma-, Kolon-, Ovarialkarzinome) und lymphoiden malignen Erkrankungen (d.h. Lymphome, Multiple Myelome) eingeschlossen.

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen, die in kontrollierten klinischen Studien mit der Behandlung mit Nespo in Zusammenhang gebracht wurden, ist folgende:

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Systemorganklassen gemäß MedDRA	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig (≥1/100, <1/10)	Rash/Erytheme
Gefäßerkrankungen	Häufig (≥1/100, <1/10)	Thromboembolische Ereignisse einschließlich pulmonaler Embolien
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig (≥1/10)	Ödeme
	Häufig (≥1/100, <1/10)	Schmerzen an der Einstichstelle

Erfahrungen nach der Zulassung

Die nachfolgenden Nebenwirkungen wurden während der Anwendung von Nespo nach der Zulassung identifiziert:

- Erythroblastopenie: In Einzelfällen wurde in Verbindung mit einer Nespo-Therapie bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, 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 Nespo-Therapie abgebrochen werden und die Patienten dürfen nicht auf ein anderes rekombinantes Erythropoetin umgestellt werden (siehe Abschnitt 4.4).

- Allergische Reaktionen, einschließlich anaphylaktischer Reaktionen, Angioödeme, Hautrötungen und Urtikaria.

- Krampfanfälle

4.9 Überdosierung

Die therapeutische Breite von Nespo ist sehr groß. Selbst bei sehr hohen Serumspiegeln wurden keine Symptome einer Überdosierung beobachtet.

Im Falle einer Polyglobulie sollte Nespo vorübergehend abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2). Falls klinisch indiziert, kann eine Phlebotomie durchgeführt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antianämikum, ATC Code: B03XA02.

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.

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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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.

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 Dosisbedarfes hatte, wenn es als einzelne Injektion entweder alle drei Wochen, alle zwei Wochen oder einmal wöchentlich verabreicht wurde.

In einer randomisierten, doppelblinden, multinationalen Studie wurde die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit einer alle 3 Wochen erfolgenden Nespo-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 Nespo alle 3 Wochen, die andere Gruppe 2,25 µg/kg Nespo 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 (d.h. bei der ersten Dosisreduktion auf 300 µg in der Gruppe, die Nespo alle 3 Wochen erhielt und auf 1,35 µg/kg in der Gruppe, die eine wöchentliche Dosierung erhielt). In der Gruppe, in der Nespo alle 3 Wochen angewendet wurde, benötigten 72% der Patienten eine Dosisreduktion. In der Gruppe, in der Nespo 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 Nespo 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, wurde 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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

unterschiedliche Thromboseinzidenz und den damit verbundenen Komplikationen zwischen der Kontrollgruppe und der mit ESAs behandelten Gruppe erklären.

Zudem wurde ein systematischer Review von 57 klinischen Studien mit insgesamt 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.

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 Nespo 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 pharmakokinetischen Profile für den Erhebungszeitraum von bis zu einer Woche (168 Stunden) nach einer einzeln angewendeten subkutanen oder intravenösen Dosis wurden untersucht, um die Pharmakokinetik von Darbepoetin alfa bei dialyse- oder nicht-dialysepflichtigen pädiatrischen Patienten (3 bis 16 Jahre) mit chronischer Niereninsuffizienz zu bestimmen. Ein Vergleich mit den pharmakokinetischen Profilen von erwachsenen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, bei denen der gleiche Erhebungszeitraum untersucht wurde, ergab, dass die Pharmakokinetik von Darbepoetin alfa bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz vergleichbar war. Nach intravenöser Anwendung wurde 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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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 bis 8 µg/kg wöchentlich und 3 bis 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 Nespo alle drei Wochen in Kombination mit Chemotherapie behandelt wurden, wurde durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Studie ermöglichen 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 Nespo 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 Knochenmarkfibrose und Milzhypertrophie als auch eine Verbreiterung des EKG-QRS-Komplexes bei Hunden ein, jedoch wurden weder Herzrhythmusstörungen noch Veränderungen des QT-Intervalls beobachtet.

Nespo 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 postnatale Entwicklung. Die Plazentagängigkeit war minimal. Es wurde keine Veränderung der Fertilität festgestellt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumdihydrogenphosphat,
Dinatriumhydrogenphosphat,
Natriumchlorid,
Polysorbat 80,
Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien vorliegen, darf Nespo nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden oder als Infusion zusammen mit anderen Arzneimitteln gegeben werden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).
Nicht einfrieren.
Behältnis in der Umverpackung lagern, um es vor Licht zu schützen.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Eine Packung enthält eine bzw. vier Fertigspritze(n) mit 50 µg Nespo Injektionslösung in 0,5 ml (100 µg/ml).

Die Fertigspritzen sind entweder in Blister verpackt (1er- und 4er Packung) oder ohne Blisterpackung (nur 1er-Packung).

Die Fertigspritzen sind aus Glas (Glasart I) mit 27 Gauge Injektionsnadeln aus rostfreiem Stahl hergestellt. Die Nadelschutzkappe der Fertigspritze enthält getrockneten Naturkautschuk (ein Latexderivat). Siehe Abschnitt 4.4.

Möglicherweise werden nicht alle Packungen in den Handel gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nespo 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 Nespo-Lösung auf sichtbare Schwebeteilchen untersucht werden. Es dürfen nur farblose, klare oder leicht opaleszente Lösungen injiziert werden. Nicht schütteln. Fertigspritze sollte vor der Injektion Raumtemperatur erreichen.

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

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Verpackungsmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Mailand
Italien

Arzneimittel nicht länger zugelassen

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/01/184/013 (1-er Packung, Blister)
EU/1/01/184/014 (4-er Packung, Blister)
EU/1/01/184/039 (1-er Packung, ohne Blister)

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Zulassung: 8. Juni 2001
Datum der letzten Verlängerung: 19. Mai 2006

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel- Agentur (EMEA) http://www.emea.europa.eu/ verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nespo 60 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Darbepoetin alfa wird gentechnologisch mit Hilfe von Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-K1) hergestellt.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektionszubereitung) in einer Fertigspritze.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung der symptomatischen Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten.

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

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

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

Nespo ist gebrauchsfertig in einer Fertigspritze erhältlich. Hinweise für die Anwendung, Handhabung und Entsorgung siehe Abschnitt 6.6.

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. Nespo 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.

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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

(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 Nespo besteht aus zwei Phasen, der Korrekturphase und der Erhaltungsphase. Die Anleitung erfolgt im Folgenden separat für erwachsene und pädiatrische Patienten. Die Behandlung von pädiatrischen Patienten, die jünger als 1 Jahr sind, wurde nicht untersucht.

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. Bei nicht-dialysepflichtigen Patienten kann Nespo 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 circa 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

In der Erhaltungsphase kann Nespo einmal pro Woche oder einmal alle 2 Wochen angewendet werden. Dialysepatienten, die von einer wöchentlichen Dosierung auf eine Nespo-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 2 Wochen erreicht worden ist, kann Nespo bei nicht-dialysepflichtigen Patienten subkutan auch einmal monatlich angewendet werden. Die Dosis 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 circa 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 sollten engmaschig überwacht werden, um sicherzustellen, dass die niedrigste zugelassene Dosis von Nespo angewandt wird, um die Symptome der Anämie adäquat zu kontrollieren.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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, so dass 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 Nespo-Anwendung umgestellt werden können. Die wöchentliche Anfangsdosis von Nespo (µg/Woche) kann bestimmt werden durch Division der wöchentlichen Gesamtdosis von r-HuEPO (I.E./Woche) durch 200. Die zweiwöchentliche Anfangsdosis von Nespo (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 Nespo umgestellt, sollte die gleiche Applikationsart gewählt werden und der Hämoglobinwert wöchentlich oder alle zwei Wochen kontrolliert werden.

Pädiatrische Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

Korrekturphase

Bei pädiatrischen Patienten ≥ 11 Jahre beträgt die Anfangsdosis bei subkutaner oder intravenöser Anwendung 0,45 µg/kg Körpergewicht als einzelne Injektion einmal pro Woche. Bei nicht-dialysepflichtigen Patienten kann Nespo 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 circa 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.

Eine Anleitung bezüglich der Hämoglobinkorrektur für pädiatrische Patienten im Alter von 1 – 10 Jahren ist nicht verfügbar.

Erhaltungsphase

Bei pädiatrischen Patienten ≥ 11 Jahre kann Nespo in der Erhaltungsphase einmal pro Woche oder einmal alle 2 Wochen angewendet werden. Dialysepatienten, die von einer wöchentlichen Dosierung auf eine Nespo-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 2 Wochen erreicht worden ist, kann Nespo bei nicht-dialysepflichtigen Patienten subkutan auch einmal monatlich angewendet werden. Die Dosis sollte hierbei der doppelten Dosis der zweiwöchentlichen Anwendung entsprechen.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Bei pädiatrischen Patienten im Alter von 1-18 Jahren haben klinische Daten gezeigt, dass pädiatrische Patienten, die r-HuEPO zwei- oder dreimal pro Woche erhalten, auf eine wöchentliche Nespo-Anwendung und solche, die r-HuEPO einmal pro Woche erhalten, auf eine zweiwöchentliche Nespo-Anwendung umgestellt werden können. Die wöchentliche oder zweiwöchentliche Anfangsdosis von Nespo (µg/Woche) bei pädiatrischen Patienten kann durch Division der wöchentlichen Gesamtdosis von r-HuEPO (I.E./Woche) durch 240 bestimmt werden. Wegen individueller Schwankungsmöglichkeiten muss die Einstellung der optimalen therapeutischen Dosis bei jedem Patienten individuell erfolgen. Wird von r-HuEPO auf Nespo 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 circa 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 sollten engmaschig überwacht werden, um sicherzustellen, dass die niedrigste zugelassene Dosis von Nespo angewandt wird, um die Symptome der Anämie adäquat zu kontrollieren.

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, so dass entsprechende Dosisanpassungen zur Erhaltung des gewünschten Hämoglobinwertes durchgeführt werden können.

Behandlung der symptomatischen, chemotherapieinduzierten Anämie bei Tumorpatienten

Nespo 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 Körpergewicht), bei Anwendung einmal alle 3 Wochen. Alternativ kann eine wöchentliche Dosierung von 2,25 µg/kg Körpergewicht angewendet werden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Sofern der Patient nach 9 Wochen ein nur unzureichendes klinisches Ansprechen zeigt (Fatigue, Hämoglobinanstieg), ist eine weitere Therapie möglicherweise nicht wirksam.

Die Behandlung mit Nespo sollte ungefähr 4 Wochen nach Beendigung der Chemotherapie abgesetzt werden.

Wenn das therapeutische Ziel für den einzelnen Patienten erreicht wurde, muss eine Dosisreduktion um 25-50% erfolgen, um sicherzustellen, dass die niedrigste zugelassene Dosis von Nespo angewandt wird, um den Hämoglobinwert in einem Bereich zu halten, in dem die Symptome der Anämie adäquat 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 Nespo muss vorübergehend ausgesetzt werden, falls der Hämoglobinwert 13 g/dl (8,1 mmol/l) übersteigt. Nachdem der Hämoglobinwert auf unter 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.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegenüber Darbepoetin alfa, r-HuEPO oder einem der sonstigen Bestandteile.

Schwer kontrollierbarer Bluthochdruck.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

Der Blutdruck muss bei allen Patienten kontrolliert werden, insbesondere zu Beginn einer Nespo-Therapie. Bleibt der Blutdruck trotz Einleiten geeigneter Maßnahmen schwer kontrollierbar, kann der Hämoglobinwert möglicherweise durch eine Reduktion oder durch Aussetzen der Nespo-Dosis gesenkt werden (siehe Abschnitt 4.2).

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 Nespo-Therapie, sollten unverzüglich die Ursachen hierfür gesucht werden. Ein Mangel an Eisen, Folsäure oder Vitamin B12 reduziert die Wirksamkeit von Wirkstoffen, die die Erythropoese stimulieren 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.

Erythroblastopenien, durch neutralisierende Antikörper gegen Erythropoetin ausgelöst, wurden im Zusammenhang mit rekombinanten erythropoetischen Proteinen, einschließlich Darbepoetin alfa, berichtet. Dies wurde überwiegend bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz berichtet, die

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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 Darbepoetin alfa umgestellt werden (siehe Abschnitt 4.8).

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

Bei Patienten mit Sichelzellanämie oder Epilepsie muss Nespo mit Vorsicht angewendet werden.

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

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

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 Ereignisse und Shunt-Thrombosen beobachtet, wenn Wirkstoffe, die die Erythropoese stimulieren, angewendet wurden, um einen Zielhämoglobinwert von über 12 g/dl (7,5 mmol/l) zu erreichen.

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.

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

Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

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

Bei Patienten mit chronischem Nierenversagen und klinisch evidenter ischämischer Herzerkrankung oder dekompensierter Herzinsuffizienz muss der Zielhämoglobinwert individuell bestimmt werden. Ein oberer Grenzwert von 12 g/dl (7,5 mmol/l) sollte bei diesen Patienten angestrebt werden, es sei denn, schwere Symptome, wie z.B. Angina pectoris, machen ein anderes Vorgehen notwendig.

Die Serum-Kaliumspiegel müssen während der Nespo-Therapie regelmäßig kontrolliert werden. Nach Nespo-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 Nespo-Anwendung in Betracht gezogen werden, bis sich der Spiegel normalisiert hat.

Tumorpatienten

Auswirkungen auf 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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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 Nespo und anderen, die Erythropoese stimulierenden Wirkstoffen:

- 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. ESAs 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. ESAs 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 Nespo mit anderen Substanzen hin. Jedoch besteht potentiell die Möglichkeit einer Wechselwirkung mit Arzneimitteln, die stark an Erythrozyten binden, z.B. Ciclosporin und Tacrolimus. Wird Darbepoetin alfa zusammen mit einem dieser Arzneistoffe angewendet, müssen die Blutspiegel dieser Arzneimittel kontrolliert und die Dosis dem steigenden Hämoglobinwert angepasst werden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Für Nespo sind keine klinischen Daten zur Anwendung in der Schwangerschaft verfügbar.

Studien bei Tieren geben keine Hinweise auf eine direkte schädigende Wirkung in Bezug auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung.

Eine Verordnung für Schwangere sollte mit Vorsicht erfolgen.

Da keine klinischen Erfahrungen mit stillenden Frauen vorliegen, darf Nespo in der Stillzeit nicht angewendet werden. Wenn eine Nespo-Therapie absolut indiziert ist, muss das Stillen beendet werden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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

Bei der Anwendung von Nespo wurden keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beobachtet.

4.8 Nebenwirkungen

Allgemein

Es wurde über schwerwiegende allergische Reaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktionen, Angioödeme, Dyspnoe, Hautrötungen und Urtikaria in Verbindung mit Darbepoetin alfa berichtet.

Erfahrungen aus klinischen Studien

Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

Die dargelegten Daten aus kontrollierten Studien schlossen 1357 Patienten ein, 766 die Nespo erhielten, und 591 Patienten, die r-HuEPO erhielten. In der Nespo-Gruppe erhielten 83% eine Dialyse und 17 % erhielten keine Dialyse.

Schmerzen an der Einstichstelle, die auf die Behandlung zurückgeführt werden, traten in Studien, in welchen Nespo als subkutane Injektion angewendet wurde, auf. Diese wurden im Vergleich zur r-HuEPO-Anwendung häufiger beobachtet. Die Beschwerden an der Einstichstelle waren im Allgemeinen leicht und von vorübergehender Art und traten überwiegend nach der ersten Injektion auf.

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen, die in kontrollierten klinischen Studien mit der Behandlung mit Nespo in Zusammenhang gebracht wurden, ist folgende:

Systemorganklassen gemäß MedDRA	**Häufigkeit**	**Nebenwirkungen**
Herzerkrankungen	Sehr häufig (≥1/10)	Bluthochdruck
Erkankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig (≥1/100, <1/10)	Rash/Erytheme
Gefäßerkrankungen	Gelegentlich (≥1/1.000, <1/100)	Thromboembolische Ereignisse
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig (≥1/100, <1/10)	Schmerzen an der Einstichstelle

Tumorpatienten

Die Nebenwirkungen wurden basierend auf gepoolten Daten von sieben randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien mit Nespo, die insgesamt 2112 Patienten (Nespo 1200, Placebo 912) umfassten, bestimmt. In diese klinischen Studien wurden Patienten mit soliden Tumoren (d.h. Bronchial-, Mamma-, Kolon-, Ovarialkarzinome) und lymphoiden malignen Erkrankungen (d.h. Lymphome, Multiple Myelome) eingeschlossen.

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen, die in kontrollierten klinischen Studien mit der Behandlung mit Nespo in Zusammenhang gebracht wurden, ist folgende:

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Systemorganklassen gemäß MedDRA	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig (≥1/100, <1/10)	Rash/Erytheme
Gefäßerkrankungen	Häufig (≥1/100, <1/10)	Thromboembolische Ereignisse einschließlich pulmonaler Embolien
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig (≥1/10)	Ödeme
	Häufig (≥1/100, <1/10)	Schmerzen an der Einstichstelle

Erfahrungen nach der Zulassung

Die nachfolgenden Nebenwirkungen wurden während der Anwendung von Nespo nach der Zulassung identifiziert:

- Erythroblastopenie: In Einzelfällen wurde in Verbindung mit einer Nespo-Therapie bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, 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 Nespo-Therapie abgebrochen werden und die Patienten dürfen nicht auf ein anderes rekombinantes Erythropoetin umgestellt werden (siehe Abschnitt 4.4).

- Allergische Reaktionen, einschließlich anaphylaktischer Reaktionen, Angioödeme, Hautrötungen und Urtikaria.

- Krampfanfälle

4.9 Überdosierung

Die therapeutische Breite von Nespo ist sehr groß. Selbst bei sehr hohen Serumspiegeln wurden keine Symptome einer Überdosierung beobachtet.

Im Falle einer Polyglobulie sollte Nespo vorübergehend abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2). Falls klinisch indiziert, kann eine Phlebotomie durchgeführt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antianämikum, ATC Code: B03XA02.

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.

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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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.

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 Dosisbedarfes hatte, wenn es als einzelne Injektion entweder alle drei Wochen, alle zwei Wochen oder einmal wöchentlich verabreicht wurde.

In einer randomisierten, doppelblinden, multinationalen Studie wurde die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit einer alle 3 Wochen erfolgenden Nespo-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 Nespo alle 3 Wochen, die andere Gruppe 2,25 µg/kg Nespo 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 (d.h. bei der ersten Dosisreduktion auf 300 µg in der Gruppe, die Nespo alle 3 Wochen erhielt und auf 1,35 µg/kg in der Gruppe, die eine wöchentliche Dosierung erhielt). In der Gruppe, in der Nespo alle 3 Wochen angewendet wurde, benötigten 72% der Patienten eine Dosisreduktion. In der Gruppe, in der Nespo 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 Nespo 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, wurde 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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

unterschiedliche Thromboseinzidenz und den damit verbundenen Komplikationen zwischen der Kontrollgruppe und der mit ESAs behandelten Gruppe erklären.

Zudem wurde ein systematischer Review von 57 klinischen Studien mit insgesamt 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.

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 Nespo 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 pharmakokinetischen Profile für den Erhebungszeitraum von bis zu einer Woche (168 Stunden) nach einer einzeln angewendeten subkutanen oder intravenösen Dosis wurden untersucht, um die Pharmakokinetik von Darbepoetin alfa bei dialyse- oder nicht-dialysepflichtigen pädiatrischen Patienten (3 bis 16 Jahre) mit chronischer Niereninsuffizienz zu bestimmen. Ein Vergleich mit den pharmakokinetischen Profilen von erwachsenen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, bei denen der gleiche Erhebungszeitraum untersucht wurde, ergab, dass die Pharmakokinetik von Darbepoetin alfa bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz vergleichbar war. Nach intravenöser Anwendung wurde 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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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 bis 8 µg/kg wöchentlich und 3 bis 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 Nespo alle drei Wochen in Kombination mit Chemotherapie behandelt wurden, wurde durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Studie ermöglichen 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 Nespo 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 Knochenmarkfibrose und Milzhypertrophie als auch eine Verbreiterung des EKG-QRS-Komplexes bei Hunden ein, jedoch wurden weder Herzrhythmusstörungen noch Veränderungen des QT-Intervalls beobachtet.

Nespo 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 postnatale Entwicklung. Die Plazentagängigkeit war minimal. Es wurde keine Veränderung der Fertilität festgestellt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumdihydrogenphosphat,
Dinatriumhydrogenphosphat,
Natriumchlorid,
Polysorbat 80,
Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien vorliegen, darf Nespo nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden oder als Infusion zusammen mit anderen Arzneimitteln gegeben werden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).
Nicht einfrieren.
Behältnis in der Umverpackung lagern, um es vor Licht zu schützen.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Eine Packung enthält eine bzw. vier Fertigspritze(n) mit 60 µg Nespo Injektionslösung in 0,3 ml (200 µg/ml).

Die Fertigspritzen sind entweder in Blister verpackt (1er- und 4er Packung) oder ohne Blisterpackung (nur 1er-Packung).

Die Fertigspritzen sind aus Glas (Glasart I) mit 27 Gauge Injektionsnadeln aus rostfreiem Stahl hergestellt. Die Nadelschutzkappe der Fertigspritze enthält getrockneten Naturkautschuk (ein Latexderivat). Siehe Abschnitt 4.4.

Möglicherweise werden nicht alle Packungen in den Handel gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nespo 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 Nespo-Lösung auf sichtbare Schwebeteilchen untersucht werden. Es dürfen nur farblose, klare oder leicht opaleszente Lösungen injiziert werden. Nicht schütteln. Fertigspritze sollte vor der Injektion Raumtemperatur erreichen.

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

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Verpackungsmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Mailand
Italien

Arzneimittel nicht länger zugelassen

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/01/184/015 (1-er Packung, Blister)
EU/1/01/184/016 (4-er Packung, Blister)
EU/1/01/184/040 (1-er Packung, ohne Blister)

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Zulassung: 8. Juni 2001
Datum der letzten Verlängerung: 19. Mai 2006

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel- Agentur (EMEA) http://www.emea.europa.eu/ verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nespo 80 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Darbepoetin alfa wird gentechnologisch mit Hilfe von Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-K1) hergestellt.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektionszubereitung) in einer Fertigspritze.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung der symptomatischen Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten.

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

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

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

Nespo ist gebrauchsfertig in einer Fertigspritze erhältlich. Hinweise für die Anwendung, Handhabung und Entsorgung siehe Abschnitt 6.6.

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. Nespo 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.

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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

(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 Nespo besteht aus zwei Phasen, der Korrekturphase und der Erhaltungsphase. Die Anleitung erfolgt im Folgenden separat für erwachsene und pädiatrische Patienten. Die Behandlung von pädiatrischen Patienten, die jünger als 1 Jahr sind, wurde nicht untersucht.

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. Bei nicht-dialysepflichtigen Patienten kann Nespo 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 circa 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

In der Erhaltungsphase kann Nespo einmal pro Woche oder einmal alle 2 Wochen angewendet werden. Dialysepatienten, die von einer wöchentlichen Dosierung auf eine Nespo-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 2 Wochen erreicht worden ist, kann Nespo bei nicht-dialysepflichtigen Patienten subkutan auch einmal monatlich angewendet werden. Die Dosis 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 circa 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 sollten engmaschig überwacht werden, um sicherzustellen, dass die niedrigste zugelassene Dosis von Nespo angewandt wird, um die Symptome der Anämie adäquat zu kontrollieren.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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, so dass 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 Nespo-Anwendung umgestellt werden können. Die wöchentliche Anfangsdosis von Nespo (µg/Woche) kann bestimmt werden durch Division der wöchentlichen Gesamtdosis von r-HuEPO (I.E./Woche) durch 200. Die zweiwöchentliche Anfangsdosis von Nespo (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 Nespo umgestellt, sollte die gleiche Applikationsart gewählt werden und der Hämoglobinwert wöchentlich oder alle zwei Wochen kontrolliert werden.

Pädiatrische Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

Korrekturphase

Bei pädiatrischen Patienten ≥ 11 Jahre beträgt die Anfangsdosis bei subkutaner oder intravenöser Anwendung 0,45 µg/kg Körpergewicht als einzelne Injektion einmal pro Woche. Bei nicht-dialysepflichtigen Patienten kann Nespo 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 circa 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.

Eine Anleitung bezüglich der Hämoglobinkorrektur für pädiatrische Patienten im Alter von 1 – 10 Jahren ist nicht verfügbar.

Erhaltungsphase

Bei pädiatrischen Patienten ≥ 11 Jahre kann Nespo in der Erhaltungsphase einmal pro Woche oder einmal alle 2 Wochen angewendet werden. Dialysepatienten, die von einer wöchentlichen Dosierung auf eine Nespo-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 2 Wochen erreicht worden ist, kann Nespo bei nicht-dialysepflichtigen Patienten subkutan auch einmal monatlich angewendet werden. Die Dosis sollte hierbei der doppelten Dosis der zweiwöchentlichen Anwendung entsprechen.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Bei pädiatrischen Patienten im Alter von 1-18 Jahren haben klinische Daten gezeigt, dass pädiatrische Patienten, die r-HuEPO zwei- oder dreimal pro Woche erhalten, auf eine wöchentliche Nespo-Anwendung und solche, die r-HuEPO einmal pro Woche erhalten, auf eine zweiwöchentliche Nespo-Anwendung umgestellt werden können. Die wöchentliche oder zweiwöchentliche Anfangsdosis von Nespo (µg/Woche) bei pädiatrischen Patienten kann durch Division der wöchentlichen Gesamtdosis von r-HuEPO (I.E./Woche) durch 240 bestimmt werden. Wegen individueller Schwankungsmöglichkeiten muss die Einstellung der optimalen therapeutischen Dosis bei jedem Patienten individuell erfolgen. Wird von r-HuEPO auf Nespo 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 circa 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 sollten engmaschig überwacht werden, um sicherzustellen, dass die niedrigste zugelassene Dosis von Nespo angewandt wird, um die Symptome der Anämie adäquat zu kontrollieren.

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, so dass entsprechende Dosisanpassungen zur Erhaltung des gewünschten Hämoglobinwertes durchgeführt werden können.

Behandlung der symptomatischen, chemotherapieinduzierten Anämie bei Tumorpatienten

Nespo 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 Körpergewicht), bei Anwendung einmal alle 3 Wochen. Alternativ kann eine wöchentliche Dosierung von 2,25 µg/kg Körpergewicht angewendet werden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Sofern der Patient nach 9 Wochen ein nur unzureichendes klinisches Ansprechen zeigt (Fatigue, Hämoglobinanstieg), ist eine weitere Therapie möglicherweise nicht wirksam.

Die Behandlung mit Nespo sollte ungefähr 4 Wochen nach Beendigung der Chemotherapie abgesetzt werden.

Wenn das therapeutische Ziel für den einzelnen Patienten erreicht wurde, muss eine Dosisreduktion um 25-50% erfolgen, um sicherzustellen, dass die niedrigste zugelassene Dosis von Nespo angewandt wird, um den Hämoglobinwert in einem Bereich zu halten, in dem die Symptome der Anämie adäquat 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 Nespo muss vorübergehend ausgesetzt werden, falls der Hämoglobinwert 13 g/dl (8,1 mmol/l) übersteigt. Nachdem der Hämoglobinwert auf unter 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.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegenüber Darbepoetin alfa, r-HuEPO oder einem der sonstigen Bestandteile.

Schwer kontrollierbarer Bluthochdruck.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

Der Blutdruck muss bei allen Patienten kontrolliert werden, insbesondere zu Beginn einer Nespo-Therapie. Bleibt der Blutdruck trotz Einleiten geeigneter Maßnahmen schwer kontrollierbar, kann der Hämoglobinwert möglicherweise durch eine Reduktion oder durch Aussetzen der Nespo-Dosis gesenkt werden (siehe Abschnitt 4.2).

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 Nespo-Therapie, sollten unverzüglich die Ursachen hierfür gesucht werden. Ein Mangel an Eisen, Folsäure oder Vitamin B12 reduziert die Wirksamkeit von Wirkstoffen, die die Erythropoese stimulieren 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.

Erythroblastopenien, durch neutralisierende Antikörper gegen Erythropoetin ausgelöst, wurden im Zusammenhang mit rekombinanten erythropoetischen Proteinen, einschließlich Darbepoetin alfa, berichtet. Dies wurde überwiegend bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz berichtet, die

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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 Darbepoetin alfa umgestellt werden (siehe Abschnitt 4.8).

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

Bei Patienten mit Sichelzellanämie oder Epilepsie muss Nespo mit Vorsicht angewendet werden.

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

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

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 Ereignisse und Shunt-Thrombosen beobachtet, wenn Wirkstoffe, die die Erythropoese stimulieren, angewendet wurden, um einen Zielhämoglobinwert von über 12 g/dl (7,5 mmol/l) zu erreichen.

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.

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

Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

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

Bei Patienten mit chronischem Nierenversagen und klinisch evidenter ischämischer Herzerkrankung oder dekompensierter Herzinsuffizienz muss der Zielhämoglobinwert individuell bestimmt werden. Ein oberer Grenzwert von 12 g/dl (7,5 mmol/l) sollte bei diesen Patienten angestrebt werden, es sei denn, schwere Symptome, wie z.B. Angina pectoris, machen ein anderes Vorgehen notwendig.

Die Serum-Kaliumspiegel müssen während der Nespo-Therapie regelmäßig kontrolliert werden. Nach Nespo-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 Nespo-Anwendung in Betracht gezogen werden, bis sich der Spiegel normalisiert hat.

Tumorpatienten

Auswirkungen auf 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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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 Nespo und anderen, die Erythropoese stimulierenden Wirkstoffen:

- 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. ESAs 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. ESAs 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 Nespo mit anderen Substanzen hin. Jedoch besteht potentiell die Möglichkeit einer Wechselwirkung mit Arzneimitteln, die stark an Erythrozyten binden, z.B. Ciclosporin und Tacrolimus. Wird Darbepoetin alfa zusammen mit einem dieser Arzneistoffe angewendet, müssen die Blutspiegel dieser Arzneimittel kontrolliert und die Dosis dem steigenden Hämoglobinwert angepasst werden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Für Nespo sind keine klinischen Daten zur Anwendung in der Schwangerschaft verfügbar.

Studien bei Tieren geben keine Hinweise auf eine direkte schädigende Wirkung in Bezug auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung.

Eine Verordnung für Schwangere sollte mit Vorsicht erfolgen.

Da keine klinischen Erfahrungen mit stillenden Frauen vorliegen, darf Nespo in der Stillzeit nicht angewendet werden. Wenn eine Nespo-Therapie absolut indiziert ist, muss das Stillen beendet werden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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

Bei der Anwendung von Nespo wurden keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beobachtet.

4.8 Nebenwirkungen

Allgemein

Es wurde über schwerwiegende allergische Reaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktionen, Angioödeme, Dyspnoe, Hautrötungen und Urtikaria in Verbindung mit Darbepoetin alfa berichtet.

Erfahrungen aus klinischen Studien

Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

Die dargelegten Daten aus kontrollierten Studien schlossen 1357 Patienten ein, 766 die Nespo erhielten, und 591 Patienten, die r-HuEPO erhielten. In der Nespo-Gruppe erhielten 83% eine Dialyse und 17 % erhielten keine Dialyse.

Schmerzen an der Einstichstelle, die auf die Behandlung zurückgeführt werden, traten in Studien, in welchen Nespo als subkutane Injektion angewendet wurde, auf. Diese wurden im Vergleich zur r-HuEPO-Anwendung häufiger beobachtet. Die Beschwerden an der Einstichstelle waren im Allgemeinen leicht und von vorübergehender Art und traten überwiegend nach der ersten Injektion auf.

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen, die in kontrollierten klinischen Studien mit der Behandlung mit Nespo in Zusammenhang gebracht wurden, ist folgende:

Systemorganklassen gemäß MedDRA	**Häufigkeit**	**Nebenwirkungen**
Herzerkrankungen	Sehr häufig (≥1/10)	Bluthochdruck
Erkankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig (≥1/100, <1/10)	Rash/Erytheme
Gefäßerkrankungen	Gelegentlich (≥1/1.000, <1/100)	Thromboembolische Ereignisse
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig (≥1/100, <1/10)	Schmerzen an der Einstichstelle

Tumorpatienten

Die Nebenwirkungen wurden basierend auf gepoolten Daten von sieben randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien mit Nespo, die insgesamt 2112 Patienten (Nespo 1200, Placebo 912) umfassten, bestimmt. In diese klinischen Studien wurden Patienten mit soliden Tumoren (d.h. Bronchial-, Mamma-, Kolon-, Ovarialkarzinome) und lymphoiden malignen Erkrankungen (d.h. Lymphome, Multiple Myelome) eingeschlossen.

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen, die in kontrollierten klinischen Studien mit der Behandlung mit Nespo in Zusammenhang gebracht wurden, ist folgende:

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Systemorganklassen gemäß MedDRA	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig (≥1/100, <1/10)	Rash/Erytheme
Gefäßerkrankungen	Häufig (≥1/100, <1/10)	Thromboembolische Ereignisse einschließlich pulmonaler Embolien
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig (≥1/10)	Ödeme
	Häufig (≥1/100, <1/10)	Schmerzen an der Einstichstelle

Erfahrungen nach der Zulassung

Die nachfolgenden Nebenwirkungen wurden während der Anwendung von Nespo nach der Zulassung identifiziert:

- Erythroblastopenie: In Einzelfällen wurde in Verbindung mit einer Nespo-Therapie bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, 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 Nespo-Therapie abgebrochen werden und die Patienten dürfen nicht auf ein anderes rekombinantes Erythropoetin umgestellt werden (siehe Abschnitt 4.4).

- Allergische Reaktionen, einschließlich anaphylaktischer Reaktionen, Angioödeme, Hautrötungen und Urtikaria.

- Krampfanfälle

4.9 Überdosierung

Die therapeutische Breite von Nespo ist sehr groß. Selbst bei sehr hohen Serumspiegeln wurden keine Symptome einer Überdosierung beobachtet.

Im Falle einer Polyglobulie sollte Nespo vorübergehend abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2). Falls klinisch indiziert, kann eine Phlebotomie durchgeführt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antianämikum, ATC Code: B03XA02.

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.

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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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.

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 Dosisbedarfes hatte, wenn es als einzelne Injektion entweder alle drei Wochen, alle zwei Wochen oder einmal wöchentlich verabreicht wurde.

In einer randomisierten, doppelblinden, multinationalen Studie wurde die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit einer alle 3 Wochen erfolgenden Nespo-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 Nespo alle 3 Wochen, die andere Gruppe 2,25 µg/kg Nespo 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 (d.h. bei der ersten Dosisreduktion auf 300 µg in der Gruppe, die Nespo alle 3 Wochen erhielt und auf 1,35 µg/kg in der Gruppe, die eine wöchentliche Dosierung erhielt). In der Gruppe, in der Nespo alle 3 Wochen angewendet wurde, benötigten 72% der Patienten eine Dosisreduktion. In der Gruppe, in der Nespo 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 Nespo 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, wurde 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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

unterschiedliche Thromboseinzidenz und den damit verbundenen Komplikationen zwischen der Kontrollgruppe und der mit ESAs behandelten Gruppe erklären.

Zudem wurde ein systematischer Review von 57 klinischen Studien mit insgesamt 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.

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 Nespo 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 pharmakokinetischen Profile für den Erhebungszeitraum von bis zu einer Woche (168 Stunden) nach einer einzeln angewendeten subkutanen oder intravenösen Dosis wurden untersucht, um die Pharmakokinetik von Darbepoetin alfa bei dialyse- oder nicht-dialysepflichtigen pädiatrischen Patienten (3 bis 16 Jahre) mit chronischer Niereninsuffizienz zu bestimmen. Ein Vergleich mit den pharmakokinetischen Profilen von erwachsenen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, bei denen der gleiche Erhebungszeitraum untersucht wurde, ergab, dass die Pharmakokinetik von Darbepoetin alfa bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz vergleichbar war. Nach intravenöser Anwendung wurde 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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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 bis 8 µg/kg wöchentlich und 3 bis 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 Nespo alle drei Wochen in Kombination mit Chemotherapie behandelt wurden, wurde durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Studie ermöglichen 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 Nespo 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 Knochenmarkfibrose und Milzhypertrophie als auch eine Verbreiterung des EKG-QRS-Komplexes bei Hunden ein, jedoch wurden weder Herzrhythmusstörungen noch Veränderungen des QT-Intervalls beobachtet.

Nespo 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 postnatale Entwicklung. Die Plazentagängigkeit war minimal. Es wurde keine Veränderung der Fertilität festgestellt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumdihydrogenphosphat,
Dinatriumhydrogenphosphat,
Natriumchlorid,
Polysorbat 80,
Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien vorliegen, darf Nespo nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden oder als Infusion zusammen mit anderen Arzneimitteln gegeben werden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).
Nicht einfrieren.
Behältnis in der Umverpackung lagern, um es vor Licht zu schützen.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Eine Packung enthält eine bzw. vier Fertigspritze(n) mit 80 µg Nespo Injektionslösung in 0,4 ml (200 µg/ml).

Die Fertigspritzen sind entweder in Blister verpackt (1er- und 4er Packung) oder ohne Blisterpackung (nur 1er-Packung).

Die Fertigspritzen sind aus Glas (Glasart I) mit 27 Gauge Injektionsnadeln aus rostfreiem Stahl hergestellt. Die Nadelschutzkappe der Fertigspritze enthält getrockneten Naturkautschuk (ein Latexderivat). Siehe Abschnitt 4.4.

Möglicherweise werden nicht alle Packungen in den Handel gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nespo 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 Nespo-Lösung auf sichtbare Schwebeteilchen untersucht werden. Es dürfen nur farblose, klare oder leicht opaleszente Lösungen injiziert werden. Nicht schütteln. Fertigspritze sollte vor der Injektion Raumtemperatur erreichen.

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

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Verpackungsmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Mailand
Italien

Arzneimittel nicht länger zugelassen

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/01/184/015 (1-er Packung, Blister)
EU/1/01/184/016 (4-er Packung, Blister)
EU/1/01/184/040 (1-er Packung, ohne Blister)

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Zulassung: 8. Juni 2001
Datum der letzten Verlängerung: 19. Mai 2006

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel- Agentur (EMEA) http://www.emea.europa.eu/ verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nespo 100 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Darbepoetin alfa wird gentechnologisch mit Hilfe von Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-K1) hergestellt.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektionszubereitung) in einer Fertigspritze.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung der symptomatischen Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten.

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

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

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

Nespo ist gebrauchsfertig in einer Fertigspritze erhältlich. Hinweise für die Anwendung, Handhabung und Entsorgung siehe Abschnitt 6.6.

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. Nespo 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.

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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

(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 Nespo besteht aus zwei Phasen, der Korrekturphase und der Erhaltungsphase. Die Anleitung erfolgt im Folgenden separat für erwachsene und pädiatrische Patienten. Die Behandlung von pädiatrischen Patienten, die jünger als 1 Jahr sind, wurde nicht untersucht.

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. Bei nicht-dialysepflichtigen Patienten kann Nespo 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 um circa 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 circa 25% reduziert 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

In der Erhaltungsphase kann Nespo einmal pro Woche oder einmal alle 2 Wochen angewendet werden. Dialysepatienten, die von einer wöchentlichen Dosierung auf eine Nespo-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 2 Wochen erreicht worden ist, kann Nespo bei nicht-dialysepflichtigen Patienten subkutan auch einmal monatlich angewendet werden. Die Dosis 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 circa 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 sollten engmaschig überwacht werden, um sicherzustellen, dass die niedrigste zugelassene Dosis von Nespo angewandt wird, um die Symptome der Anämie adäquat zu kontrollieren.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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, so dass 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 Nespo-Anwendung umgestellt werden können. Die wöchentliche Anfangsdosis von Nespo (µg/Woche) kann bestimmt werden durch Division der wöchentlichen Gesamtdosis von r-HuEPO (I.E./Woche) durch 200. Die zweiwöchentliche Anfangsdosis von Nespo (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 Nespo umgestellt, sollte die gleiche Applikationsart gewählt werden und der Hämoglobinwert wöchentlich oder alle zwei Wochen kontrolliert werden.

Pädiatrische Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

Korrekturphase

Bei pädiatrischen Patienten ≥ 11 Jahre beträgt die Anfangsdosis bei subkutaner oder intravenöser Anwendung 0,45 µg/kg Körpergewicht als einzelne Injektion einmal pro Woche. Bei nicht-dialysepflichtigen Patienten kann Nespo 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 circa 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.

Eine Anleitung bezüglich der Hämoglobinkorrektur für pädiatrische Patienten im Alter von 1 – 10 Jahren ist nicht verfügbar.

Erhaltungsphase

Bei pädiatrischen Patienten ≥ 11 Jahre kann Nespo in der Erhaltungsphase einmal pro Woche oder einmal alle 2 Wochen angewendet werden. Dialysepatienten, die von einer wöchentlichen Dosierung auf eine Nespo-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 2 Wochen erreicht worden ist, kann Nespo bei nicht-dialysepflichtigen Patienten subkutan auch einmal monatlich angewendet werden. Die Dosis sollte hierbei der doppelten Dosis der zweiwöchentlichen Anwendung entsprechen.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Bei pädiatrischen Patienten im Alter von 1-18 Jahren haben klinische Daten gezeigt, dass pädiatrische Patienten, die r-HuEPO zwei- oder dreimal pro Woche erhalten, auf eine wöchentliche Nespo-Anwendung und solche, die r-HuEPO einmal pro Woche erhalten, auf eine zweiwöchentliche Nespo-Anwendung umgestellt werden können. Die wöchentliche oder zweiwöchentliche Anfangsdosis von Nespo (µg/Woche) bei pädiatrischen Patienten kann durch Division der wöchentlichen Gesamtdosis von r-HuEPO (I.E./Woche) durch 240 bestimmt werden. Wegen individueller Schwankungsmöglichkeiten muss die Einstellung der optimalen therapeutischen Dosis bei jedem Patienten individuell erfolgen. Wird von r-HuEPO auf Nespo 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 circa 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 sollten engmaschig überwacht werden, um sicherzustellen, dass die niedrigste zugelassene Dosis von Nespo angewandt wird, um die Symptome der Anämie adäquat zu kontrollieren.

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, so dass entsprechende Dosisanpassungen zur Erhaltung des gewünschten Hämoglobinwertes durchgeführt werden können.

Behandlung der symptomatischen, chemotherapieinduzierten Anämie bei Tumorpatienten

Nespo 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 Körpergewicht), bei Anwendung einmal alle 3 Wochen. Alternativ kann eine wöchentliche Dosierung von 2,25 µg/kg Körpergewicht angewendet werden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Sofern der Patient nach 9 Wochen ein nur unzureichendes klinisches Ansprechen zeigt (Fatigue, Hämoglobinanstieg), ist eine weitere Therapie möglicherweise nicht wirksam.

Die Behandlung mit Nespo sollte ungefähr 4 Wochen nach Beendigung der Chemotherapie abgesetzt werden.

Wenn das therapeutische Ziel für den einzelnen Patienten erreicht wurde, muss eine Dosisreduktion um 25-50% erfolgen, um sicherzustellen, dass die niedrigste zugelassene Dosis von Nespo angewandt wird, um den Hämoglobinwert in einem Bereich zu halten, in dem die Symptome der Anämie adäquat 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 Nespo muss vorübergehend ausgesetzt werden, falls der Hämoglobinwert 13 g/dl (8,1 mmol/l) übersteigt. Nachdem der Hämoglobinwert auf unter 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.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegenüber Darbepoetin alfa, r-HuEPO oder einem der sonstigen Bestandteile.

Schwer kontrollierbarer Bluthochdruck.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

Der Blutdruck muss bei allen Patienten kontrolliert werden, insbesondere zu Beginn einer Nespo-Therapie. Bleibt der Blutdruck trotz Einleiten geeigneter Maßnahmen schwer kontrollierbar, kann der Hämoglobinwert möglicherweise durch eine Reduktion oder durch Aussetzen der Nespo-Dosis gesenkt werden (siehe Abschnitt 4.2).

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 Nespo-Therapie, sollten unverzüglich die Ursachen hierfür gesucht werden. Ein Mangel an Eisen, Folsäure oder Vitamin B12 reduziert die Wirksamkeit von Wirkstoffen, die die Erythropoese stimulieren 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.

Erythroblastopenien, durch neutralisierende Antikörper gegen Erythropoetin ausgelöst, wurden im Zusammenhang mit rekombinanten erythropoetischen Proteinen, einschließlich Darbepoetin alfa, berichtet. Dies wurde überwiegend bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz berichtet, die

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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 Darbepoetin alfa umgestellt werden (siehe Abschnitt 4.8).

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

Bei Patienten mit Sichelzellanämie oder Epilepsie muss Nespo mit Vorsicht angewendet werden.

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

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

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 Ereignisse und Shunt-Thrombosen beobachtet, wenn Wirkstoffe, die die Erythropoese stimulieren, angewendet wurden, um einen Zielhämoglobinwert von über 12 g/dl (7,5 mmol/l) zu erreichen.

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.

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

Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

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

Bei Patienten mit chronischem Nierenversagen und klinisch evidenter ischämischer Herzerkrankung oder dekompensierter Herzinsuffizienz muss der Zielhämoglobinwert individuell bestimmt werden. Ein oberer Grenzwert von 12 g/dl (7,5 mmol/l) sollte bei diesen Patienten angestrebt werden, es sei denn, schwere Symptome, wie z.B. Angina pectoris, machen ein anderes Vorgehen notwendig.

Die Serum-Kaliumspiegel müssen während der Nespo-Therapie regelmäßig kontrolliert werden. Nach Nespo-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 Nespo-Anwendung in Betracht gezogen werden, bis sich der Spiegel normalisiert hat.

Tumorpatienten

Auswirkungen auf 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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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 Nespo und anderen, die Erythropoese stimulierenden Wirkstoffen:

- 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. ESAs 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. ESAs 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 Nespo mit anderen Substanzen hin. Jedoch besteht potentiell die Möglichkeit einer Wechselwirkung mit Arzneimitteln, die stark an Erythrozyten binden, z.B. Ciclosporin und Tacrolimus. Wird Darbepoetin alfa zusammen mit einem dieser Arzneistoffe angewendet, müssen die Blutspiegel dieser Arzneimittel kontrolliert und die Dosis dem steigenden Hämoglobinwert angepasst werden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Für Nespo sind keine klinischen Daten zur Anwendung in der Schwangerschaft verfügbar.

Studien bei Tieren geben keine Hinweise auf eine direkte schädigende Wirkung in Bezug auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung.

Eine Verordnung für Schwangere sollte mit Vorsicht erfolgen.

Da keine klinischen Erfahrungen mit stillenden Frauen vorliegen, darf Nespo in der Stillzeit nicht angewendet werden. Wenn eine Nespo-Therapie absolut indiziert ist, muss das Stillen beendet werden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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

Bei der Anwendung von Nespo wurden keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beobachtet.

4.8 Nebenwirkungen

Allgemein

Es wurde über schwerwiegende allergische Reaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktionen, Angioödeme, Dyspnoe, Hautrötungen und Urtikaria in Verbindung mit Darbepoetin alfa berichtet.

Erfahrungen aus klinischen Studien

Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

Die dargelegten Daten aus kontrollierten Studien schlossen 1357 Patienten ein, 766 die Nespo erhielten, und 591 Patienten, die r-HuEPO erhielten. In der Nespo-Gruppe erhielten 83% eine Dialyse und 17 % erhielten keine Dialyse.

Schmerzen an der Einstichstelle, die auf die Behandlung zurückgeführt werden, traten in Studien, in welchen Nespo als subkutane Injektion angewendet wurde, auf. Diese wurden im Vergleich zur r-HuEPO-Anwendung häufiger beobachtet. Die Beschwerden an der Einstichstelle waren im Allgemeinen leicht und von vorübergehender Art und traten überwiegend nach der ersten Injektion auf.

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen, die in kontrollierten klinischen Studien mit der Behandlung mit Nespo in Zusammenhang gebracht wurden, ist folgende:

Systemorganklassen gemäß MedDRA	**Häufigkeit**	**Nebenwirkungen**
Herzerkrankungen	Sehr häufig (≥1/10)	Bluthochdruck
Erkankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig (≥1/100, <1/10)	Rash/Erytheme
Gefäßerkrankungen	Gelegentlich (≥1/1.000, <1/100)	Thromboembolische Ereignisse
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig (≥1/100, <1/10)	Schmerzen an der Einstichstelle

Tumorpatienten

Die Nebenwirkungen wurden basierend auf gepoolten Daten von sieben randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien mit Nespo, die insgesamt 2112 Patienten (Nespo 1200, Placebo 912) umfassten, bestimmt. In diese klinischen Studien wurden Patienten mit soliden Tumoren (d.h. Bronchial-, Mamma-, Kolon-, Ovarialkarzinome) und lymphoiden malignen Erkrankungen (d.h. Lymphome, Multiple Myelome) eingeschlossen.

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen, die in kontrollierten klinischen Studien mit der Behandlung mit Nespo in Zusammenhang gebracht wurden, ist folgende:

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Systemorganklassen gemäß MedDRA	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig (≥1/100, <1/10)	Rash/Erytheme
Gefäßerkrankungen	Häufig (≥1/100, <1/10)	Thromboembolische Ereignisse einschließlich pulmonaler Embolien
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig (≥1/10)	Ödeme
	Häufig (≥1/100, <1/10)	Schmerzen an der Einstichstelle

Erfahrungen nach der Zulassung

Die nachfolgenden Nebenwirkungen wurden während der Anwendung von Nespo nach der Zulassung identifiziert:

- Erythroblastopenie: In Einzelfällen wurde in Verbindung mit einer Nespo-Therapie bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, 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 Nespo-Therapie abgebrochen werden und die Patienten dürfen nicht auf ein anderes rekombinantes Erythropoetin umgestellt werden (siehe Abschnitt 4.4).

- Allergische Reaktionen, einschließlich anaphylaktischer Reaktionen, Angioödeme, Hautrötungen und Urtikaria.

- Krampfanfälle

4.9 Überdosierung

Die therapeutische Breite von Nespo ist sehr groß. Selbst bei sehr hohen Serumspiegeln wurden keine Symptome einer Überdosierung beobachtet.

Im Falle einer Polyglobulie sollte Nespo vorübergehend abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2). Falls klinisch indiziert, kann eine Phlebotomie durchgeführt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antianämikum, ATC Code: B03XA02.

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.

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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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.

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 Dosisbedarfes hatte, wenn es als einzelne Injektion entweder alle drei Wochen, alle zwei Wochen oder einmal wöchentlich verabreicht wurde.

In einer randomisierten, doppelblinden, multinationalen Studie wurde die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit einer alle 3 Wochen erfolgenden Nespo-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 Nespo alle 3 Wochen, die andere Gruppe 2,25 µg/kg Nespo 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 (d.h. bei der ersten Dosisreduktion auf 300 µg in der Gruppe, die Nespo alle 3 Wochen erhielt und auf 1,35 µg/kg in der Gruppe, die eine wöchentliche Dosierung erhielt). In der Gruppe, in der Nespo alle 3 Wochen angewendet wurde, benötigten 72% der Patienten eine Dosisreduktion. In der Gruppe, in der Nespo 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 Nespo 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, wurde 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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

unterschiedliche Thromboseinzidenz und den damit verbundenen Komplikationen zwischen der Kontrollgruppe und der mit ESAs behandelten Gruppe erklären.

Zudem wurde ein systematischer Review von 57 klinischen Studien mit insgesamt 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.

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 Nespo 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 pharmakokinetischen Profile für den Erhebungszeitraum von bis zu einer Woche (168 Stunden) nach einer einzeln angewendeten subkutanen oder intravenösen Dosis wurden untersucht, um die Pharmakokinetik von Darbepoetin alfa bei dialyse- oder nicht-dialysepflichtigen pädiatrischen Patienten (3 bis 16 Jahre) mit chronischer Niereninsuffizienz zu bestimmen. Ein Vergleich mit den pharmakokinetischen Profilen von erwachsenen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, bei denen der gleiche Erhebungszeitraum untersucht wurde, ergab, dass die Pharmakokinetik von Darbepoetin alfa bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz vergleichbar war. Nach intravenöser Anwendung wurde 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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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 bis 8 µg/kg wöchentlich und 3 bis 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 Nespo alle drei Wochen in Kombination mit Chemotherapie behandelt wurden, wurde durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Studie ermöglichen 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 Nespo 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 Knochenmarkfibrose und Milzhypertrophie als auch eine Verbreiterung des EKG-QRS-Komplexes bei Hunden ein, jedoch wurden weder Herzrhythmusstörungen noch Veränderungen des QT-Intervalls beobachtet.

Nespo 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 postnatale Entwicklung. Die Plazentagängigkeit war minimal. Es wurde keine Veränderung der Fertilität festgestellt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumdihydrogenphosphat,
Dinatriumhydrogenphosphat,
Natriumchlorid,
Polysorbat 80,
Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien vorliegen, darf Nespo nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden oder als Infusion zusammen mit anderen Arzneimitteln gegeben werden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).
Nicht einfrieren.
Behältnis in der Umverpackung lagern, um es vor Licht zu schützen.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Eine Packung enthält eine bzw. vier Fertigspritze(n) mit 100 µg Nespo Injektionslösung in 0,5 ml (200 µg/ml).

Die Fertigspritzen sind entweder in Blister verpackt (1er- und 4er Packung) oder ohne Blisterpackung (nur 1er-Packung).

Die Fertigspritzen sind aus Glas (Glasart I) mit 27 Gauge Injektionsnadeln aus rostfreiem Stahl hergestellt. Die Nadelschutzkappe der Fertigspritze enthält getrockneten Naturkautschuk (ein Latexderivat). Siehe Abschnitt 4.4.

Möglicherweise werden nicht alle Packungen in den Handel gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nespo 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 Nespo-Lösung auf sichtbare Schwebeteilchen untersucht werden. Es dürfen nur farblose, klare oder leicht opaleszente Lösungen injiziert werden. Nicht schütteln. Fertigspritze sollte vor der Injektion Raumtemperatur erreichen.

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

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Verpackungsmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Mailand
Italien

Arzneimittel nicht länger zugelassen

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/01/184/017 (1-er Packung, Blister)
EU/1/01/184/018 (4-er Packung, Blister)
EU/1/01/184/041 (1-er Packung, ohne Blister)

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Zulassung: 8. Juni 2001
Datum der letzten Verlängerung: 19. Mai 2006

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel- Agentur (EMEA) http://www.emea.europa.eu/ verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nespo 130 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Darbepoetin alfa wird gentechnologisch mit Hilfe von Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-K1) hergestellt.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektionszubereitung) in einer Fertigspritze.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung der symptomatischen Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten.

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

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

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

Nespo ist gebrauchsfertig in einer Fertigspritze erhältlich. Hinweise für die Anwendung, Handhabung und Entsorgung siehe Abschnitt 6.6.

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. Nespo 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.

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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

(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 Nespo besteht aus zwei Phasen, der Korrekturphase und der Erhaltungsphase. Die Anleitung erfolgt im Folgenden separat für erwachsene und pädiatrische Patienten. Die Behandlung von pädiatrischen Patienten, die jünger als 1 Jahr sind, wurde nicht untersucht.

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. Bei nicht-dialysepflichtigen Patienten kann Nespo 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 circa 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

In der Erhaltungsphase kann Nespo einmal pro Woche oder einmal alle 2 Wochen angewendet werden. Dialysepatienten, die von einer wöchentlichen Dosierung auf eine Nespo-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 2 Wochen erreicht worden ist, kann Nespo bei nicht-dialysepflichtigen Patienten subkutan auch einmal monatlich angewendet werden. Die Dosis 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 circa 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 sollten engmaschig überwacht werden, um sicherzustellen, dass die niedrigste zugelassene Dosis von Nespo angewandt wird, um die Symptome der Anämie adäquat zu kontrollieren.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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, so dass 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 Nespo-Anwendung umgestellt werden können. Die wöchentliche Anfangsdosis von Nespo (µg/Woche) kann bestimmt werden durch Division der wöchentlichen Gesamtdosis von r-HuEPO (I.E./Woche) durch 200. Die zweiwöchentliche Anfangsdosis von Nespo (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 Nespo umgestellt, sollte die gleiche Applikationsart gewählt werden und der Hämoglobinwert wöchentlich oder alle zwei Wochen kontrolliert werden.

Pädiatrische Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

Korrekturphase

Bei pädiatrischen Patienten ≥ 11 Jahre beträgt die Anfangsdosis bei subkutaner oder intravenöser Anwendung 0,45 µg/kg Körpergewicht als einzelne Injektion einmal pro Woche. Bei nicht-dialysepflichtigen Patienten kann Nespo 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 circa 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.

Eine Anleitung bezüglich der Hämoglobinkorrektur für pädiatrische Patienten im Alter von 1 – 10 Jahren ist nicht verfügbar.

Erhaltungsphase

Bei pädiatrischen Patienten ≥ 11 Jahre kann Nespo in der Erhaltungsphase einmal pro Woche oder einmal alle 2 Wochen angewendet werden. Dialysepatienten, die von einer wöchentlichen Dosierung auf eine Nespo-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 2 Wochen erreicht worden ist, kann Nespo bei nicht-dialysepflichtigen Patienten subkutan auch einmal monatlich angewendet werden. Die Dosis sollte hierbei der doppelten Dosis der zweiwöchentlichen Anwendung entsprechen.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Bei pädiatrischen Patienten im Alter von 1-18 Jahren haben klinische Daten gezeigt, dass pädiatrische Patienten, die r-HuEPO zwei- oder dreimal pro Woche erhalten, auf eine wöchentliche Nespo-Anwendung und solche, die r-HuEPO einmal pro Woche erhalten, auf eine zweiwöchentliche Nespo-Anwendung umgestellt werden können. Die wöchentliche oder zweiwöchentliche Anfangsdosis von Nespo (µg/Woche) bei pädiatrischen Patienten kann durch Division der wöchentlichen Gesamtdosis von r-HuEPO (I.E./Woche) durch 240 bestimmt werden. Wegen individueller Schwankungsmöglichkeiten muss die Einstellung der optimalen therapeutischen Dosis bei jedem Patienten individuell erfolgen. Wird von r-HuEPO auf Nespo 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 circa 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 sollten engmaschig überwacht werden, um sicherzustellen, dass die niedrigste zugelassene Dosis von Nespo angewandt wird, um die Symptome der Anämie adäquat zu kontrollieren.

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, so dass entsprechende Dosisanpassungen zur Erhaltung des gewünschten Hämoglobinwertes durchgeführt werden können.

Behandlung der symptomatischen, chemotherapieinduzierten Anämie bei Tumorpatienten

Nespo 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 Körpergewicht), bei Anwendung einmal alle 3 Wochen. Alternativ kann eine wöchentliche Dosierung von 2,25 µg/kg Körpergewicht angewendet werden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Sofern der Patient nach 9 Wochen ein nur unzureichendes klinisches Ansprechen zeigt (Fatigue, Hämoglobinanstieg), ist eine weitere Therapie möglicherweise nicht wirksam.

Die Behandlung mit Nespo sollte ungefähr 4 Wochen nach Beendigung der Chemotherapie abgesetzt werden.

Wenn das therapeutische Ziel für den einzelnen Patienten erreicht wurde, muss eine Dosisreduktion um 25-50% erfolgen, um sicherzustellen, dass die niedrigste zugelassene Dosis von Nespo angewandt wird, um den Hämoglobinwert in einem Bereich zu halten, in dem die Symptome der Anämie adäquat 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 Nespo muss vorübergehend ausgesetzt werden, falls der Hämoglobinwert 13 g/dl (8,1 mmol/l) übersteigt. Nachdem der Hämoglobinwert auf unter 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.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegenüber Darbepoetin alfa, r-HuEPO oder einem der sonstigen Bestandteile.

Schwer kontrollierbarer Bluthochdruck.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

Der Blutdruck muss bei allen Patienten kontrolliert werden, insbesondere zu Beginn einer Nespo-Therapie. Bleibt der Blutdruck trotz Einleiten geeigneter Maßnahmen schwer kontrollierbar, kann der Hämoglobinwert möglicherweise durch eine Reduktion oder durch Aussetzen der Nespo-Dosis gesenkt werden (siehe Abschnitt 4.2).

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 Nespo-Therapie, sollten unverzüglich die Ursachen hierfür gesucht werden. Ein Mangel an Eisen, Folsäure oder Vitamin B12 reduziert die Wirksamkeit von Wirkstoffen, die die Erythropoese stimulieren 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.

Erythroblastopenien, durch neutralisierende Antikörper gegen Erythropoetin ausgelöst, wurden im Zusammenhang mit rekombinanten erythropoetischen Proteinen, einschließlich Darbepoetin alfa, berichtet. Dies wurde überwiegend bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz berichtet, die

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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 Darbepoetin alfa umgestellt werden (siehe Abschnitt 4.8).

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

Bei Patienten mit Sichelzellanämie oder Epilepsie muss Nespo mit Vorsicht angewendet werden.

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

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

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 Ereignisse und Shunt-Thrombosen beobachtet, wenn Wirkstoffe, die die Erythropoese stimulieren, angewendet wurden, um einen Zielhämoglobinwert von über 12 g/dl (7,5 mmol/l) zu erreichen.

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.

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

Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

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

Bei Patienten mit chronischem Nierenversagen und klinisch evidenter ischämischer Herzerkrankung oder dekompensierter Herzinsuffizienz muss der Zielhämoglobinwert individuell bestimmt werden. Ein oberer Grenzwert von 12 g/dl (7,5 mmol/l) sollte bei diesen Patienten angestrebt werden, es sei denn, schwere Symptome, wie z.B. Angina pectoris, machen ein anderes Vorgehen notwendig.

Die Serum-Kaliumspiegel müssen während der Nespo-Therapie regelmäßig kontrolliert werden. Nach Nespo-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 Nespo-Anwendung in Betracht gezogen werden, bis sich der Spiegel normalisiert hat.

Tumorpatienten

Auswirkungen auf 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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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 Nespo und anderen, die Erythropoese stimulierenden Wirkstoffen:

- 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. ESAs 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. ESAs 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 Nespo mit anderen Substanzen hin. Jedoch besteht potentiell die Möglichkeit einer Wechselwirkung mit Arzneimitteln, die stark an Erythrozyten binden, z.B. Ciclosporin und Tacrolimus. Wird Darbepoetin alfa zusammen mit einem dieser Arzneistoffe angewendet, müssen die Blutspiegel dieser Arzneimittel kontrolliert und die Dosis dem steigenden Hämoglobinwert angepasst werden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Für Nespo sind keine klinischen Daten zur Anwendung in der Schwangerschaft verfügbar.

Studien bei Tieren geben keine Hinweise auf eine direkte schädigende Wirkung in Bezug auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung.

Eine Verordnung für Schwangere sollte mit Vorsicht erfolgen.

Da keine klinischen Erfahrungen mit stillenden Frauen vorliegen, darf Nespo in der Stillzeit nicht angewendet werden. Wenn eine Nespo-Therapie absolut indiziert ist, muss das Stillen beendet werden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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

Bei der Anwendung von Nespo wurden keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beobachtet.

4.8 Nebenwirkungen

Allgemein

Es wurde über schwerwiegende allergische Reaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktionen, Angioödeme, Dyspnoe, Hautrötungen und Urtikaria in Verbindung mit Darbepoetin alfa berichtet.

Erfahrungen aus klinischen Studien

Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

Die dargelegten Daten aus kontrollierten Studien schlossen 1357 Patienten ein, 766 die Nespo erhielten, und 591 Patienten, die r-HuEPO erhielten. In der Nespo-Gruppe erhielten 83% eine Dialyse und 17 % erhielten keine Dialyse.

Schmerzen an der Einstichstelle, die auf die Behandlung zurückgeführt werden, traten in Studien, in welchen Nespo als subkutane Injektion angewendet wurde, auf. Diese wurden im Vergleich zur r-HuEPO-Anwendung häufiger beobachtet. Die Beschwerden an der Einstichstelle waren im Allgemeinen leicht und von vorübergehender Art und traten überwiegend nach der ersten Injektion auf.

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen, die in kontrollierten klinischen Studien mit der Behandlung mit Nespo in Zusammenhang gebracht wurden, ist folgende:

Systemorganklassen gemäß MedDRA	**Häufigkeit**	**Nebenwirkungen**
Herzerkrankungen	Sehr häufig (≥1/10)	Bluthochdruck
Erkankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig (≥1/100, <1/10)	Rash/Erytheme
Gefäßerkrankungen	Gelegentlich (≥1/1.000, <1/100)	Thromboembolische Ereignisse
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig (≥1/100, <1/10)	Schmerzen an der Einstichstelle

Tumorpatienten

Die Nebenwirkungen wurden basierend auf gepoolten Daten von sieben randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien mit Nespo, die insgesamt 2112 Patienten (Nespo 1200, Placebo 912) umfassten, bestimmt. In diese klinischen Studien wurden Patienten mit soliden Tumoren (d.h. Bronchial-, Mamma-, Kolon-, Ovarialkarzinome) und lymphoiden malignen Erkrankungen (d.h. Lymphome, Multiple Myelome) eingeschlossen.

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen, die in kontrollierten klinischen Studien mit der Behandlung mit Nespo in Zusammenhang gebracht wurden, ist folgende:

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Systemorganklassen gemäß MedDRA	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig (≥1/100, <1/10)	Rash/Erytheme
Gefäßerkrankungen	Häufig (≥1/100, <1/10)	Thromboembolische Ereignisse einschließlich pulmonaler Embolien
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig (≥1/10)	Ödeme
	Häufig (≥1/100, <1/10)	Schmerzen an der Einstichstelle

Erfahrungen nach der Zulassung

Die nachfolgenden Nebenwirkungen wurden während der Anwendung von Nespo nach der Zulassung identifiziert:

- Erythroblastopenie: In Einzelfällen wurde in Verbindung mit einer Nespo-Therapie bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, 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 Nespo-Therapie abgebrochen werden und die Patienten dürfen nicht auf ein anderes rekombinantes Erythropoetin umgestellt werden (siehe Abschnitt 4.4).

- Allergische Reaktionen, einschließlich anaphylaktischer Reaktionen, Angioödeme, Hautrötungen und Urtikaria.

- Krampfanfälle

4.9 Überdosierung

Die therapeutische Breite von Nespo ist sehr groß. Selbst bei sehr hohen Serumspiegeln wurden keine Symptome einer Überdosierung beobachtet.

Im Falle einer Polyglobulie sollte Nespo vorübergehend abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2). Falls klinisch indiziert, kann eine Phlebotomie durchgeführt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antianämikum, ATC Code: B03XA02.

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.

Darbepoetin alfa stimuliert die Erythropoese durch denselben Mechanismus wie das endogene Hormon. Darbepoetin alfa hat fünf stickstoffgebundene Kohlenhydratketten, während das endogene

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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.

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 Dosisbedarfes hatte, wenn es als einzelne Injektion entweder alle drei Wochen, alle zwei Wochen oder einmal wöchentlich verabreicht wurde.

In einer randomisierten, doppelblinden, multinationalen Studie wurde die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit einer alle 3 Wochen erfolgenden Nespo-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 Nespo alle 3 Wochen, die andere Gruppe 2,25 µg/kg Nespo 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 (d.h. bei der ersten Dosisreduktion auf 300 µg in der Gruppe, die Nespo alle 3 Wochen erhielt und auf 1,35 µg/kg in der Gruppe, die eine wöchentliche Dosierung erhielt). In der Gruppe, in der Nespo alle 3 Wochen angewendet wurde, benötigten 72% der Patienten eine Dosisreduktion. In der Gruppe, in der Nespo 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 Nespo 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, wurde 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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

unterschiedliche Thromboseinzidenz und den damit verbundenen Komplikationen zwischen der Kontrollgruppe und der mit ESAs behandelten Gruppe erklären.

Zudem wurde ein systematischer Review von 57 klinischen Studien mit insgesamt 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.

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 Nespo 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 pharmakokinetischen Profile für den Erhebungszeitraum von bis zu einer Woche (168 Stunden) nach einer einzeln angewendeten subkutanen oder intravenösen Dosis wurden untersucht, um die Pharmakokinetik von Darbepoetin alfa bei dialyse- oder nicht-dialysepflichtigen pädiatrischen Patienten (3 bis 16 Jahre) mit chronischer Niereninsuffizienz zu bestimmen. Ein Vergleich mit den pharmakokinetischen Profilen von erwachsenen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, bei denen der gleiche Erhebungszeitraum untersucht wurde, ergab, dass die Pharmakokinetik von Darbepoetin alfa bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz vergleichbar war. Nach intravenöser Anwendung wurde 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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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 bis 8 µg/kg wöchentlich und 3 bis 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 Nespo alle drei Wochen in Kombination mit Chemotherapie behandelt wurden, wurde durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Studie ermöglichen 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 Nespo 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 Knochenmarkfibrose und Milzhypertrophie als auch eine Verbreiterung des EKG-QRS-Komplexes bei Hunden ein, jedoch wurden weder Herzrhythmusstörungen noch Veränderungen des QT-Intervalls beobachtet.

Nespo 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 postnatale Entwicklung. Die Plazentagängigkeit war minimal. Es wurde keine Veränderung der Fertilität festgestellt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumdihydrogenphosphat,
Dinatriumhydrogenphosphat,
Natriumchlorid,
Polysorbat 80,
Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien vorliegen, darf Nespo nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden oder als Infusion zusammen mit anderen Arzneimitteln gegeben werden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).
Nicht einfrieren.
Behältnis in der Umverpackung lagern, um es vor Licht zu schützen.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Eine Packung enthält eine bzw. vier Fertigspritze(n) mit 130 µg Nespo Injektionslösung in 0,65 ml (200 µg/ml).

Die Fertigspritzen sind entweder in Blister verpackt (1er- und 4er Packung) oder ohne Blisterpackung (nur 1er-Packung).

Die Fertigspritzen sind aus Glas (Glasart I) mit 27 Gauge Injektionsnadeln aus rostfreiem Stahl hergestellt. Die Nadelschutzkappe der Fertigspritze enthält getrockneten Naturkautschuk (ein Latexderivat). Siehe Abschnitt 4.4.

Möglicherweise werden nicht alle Packungen in den Handel gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nespo 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 Nespo-Lösung auf sichtbare Schwebeteilchen untersucht werden. Es dürfen nur farblose, klare oder leicht opaleszente Lösungen injiziert werden. Nicht schütteln. Fertigspritze sollte vor der Injektion Raumtemperatur erreichen.

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

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Verpackungsmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Mailand
Italien

Arzneimittel nicht länger zugelassen

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/01/184/069 (1-er Packung, Blister)
EU/1/01/184/070 (4-er Packung, Blister)
EU/1/01/184/071 (1-er Packung, ohne Blister)

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Zulassung: 8. Juni 2001
Datum der letzten Verlängerung: 19. Mai 2006

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel- Agentur (EMEA) http://www.emea.europa.eu/ verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nespo 150 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Darbepoetin alfa wird gentechnologisch mit Hilfe von Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-K1) hergestellt.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektionszubereitung) in einer Fertigspritze.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung der symptomatischen Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten.

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

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

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

Nespo ist gebrauchsfertig in einer Fertigspritze erhältlich. Hinweise für die Anwendung, Handhabung und Entsorgung siehe Abschnitt 6.6.

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. Nespo 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.

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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

(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 Nespo besteht aus zwei Phasen, der Korrekturphase und der Erhaltungsphase. Die Anleitung erfolgt im Folgenden separat für erwachsene und pädiatrische Patienten. Die Behandlung von pädiatrischen Patienten, die jünger als 1 Jahr sind, wurde nicht untersucht.

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. Bei nicht-dialysepflichtigen Patienten kann Nespo 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 circa 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

In der Erhaltungsphase kann Nespo einmal pro Woche oder einmal alle 2 Wochen angewendet werden. Dialysepatienten, die von einer wöchentlichen Dosierung auf eine Nespo-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 2 Wochen erreicht worden ist, kann Nespo bei nicht-dialysepflichtigen Patienten subkutan auch einmal monatlich angewendet werden. Die Dosis 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 circa 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 sollten engmaschig überwacht werden, um sicherzustellen, dass die niedrigste zugelassene Dosis von Nespo angewandt wird, um die Symptome der Anämie adäquat zu kontrollieren.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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, so dass 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 Nespo-Anwendung umgestellt werden können. Die wöchentliche Anfangsdosis von Nespo (µg/Woche) kann bestimmt werden durch Division der wöchentlichen Gesamtdosis von r-HuEPO (I.E./Woche) durch 200. Die zweiwöchentliche Anfangsdosis von Nespo (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 Nespo umgestellt, sollte die gleiche Applikationsart gewählt werden und der Hämoglobinwert wöchentlich oder alle zwei Wochen kontrolliert werden.

Pädiatrische Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

Korrekturphase

Bei pädiatrischen Patienten ≥ 11 Jahre beträgt die Anfangsdosis bei subkutaner oder intravenöser Anwendung 0,45 µg/kg Körpergewicht als einzelne Injektion einmal pro Woche. Bei nicht-dialysepflichtigen Patienten kann Nespo 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 circa 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.

Eine Anleitung bezüglich der Hämoglobinkorrektur für pädiatrische Patienten im Alter von 1 – 10 Jahren ist nicht verfügbar.

Erhaltungsphase

Bei pädiatrischen Patienten ≥ 11 Jahre kann Nespo in der Erhaltungsphase einmal pro Woche oder einmal alle 2 Wochen angewendet werden. Dialysepatienten, die von einer wöchentlichen Dosierung auf eine Nespo-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 2 Wochen erreicht worden ist, kann Nespo bei nicht-dialysepflichtigen Patienten subkutan auch einmal monatlich angewendet werden. Die Dosis sollte hierbei der doppelten Dosis der zweiwöchentlichen Anwendung entsprechen.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Bei pädiatrischen Patienten im Alter von 1-18 Jahren haben klinische Daten gezeigt, dass pädiatrische Patienten, die r-HuEPO zwei- oder dreimal pro Woche erhalten, auf eine wöchentliche Nespo-Anwendung und solche, die r-HuEPO einmal pro Woche erhalten, auf eine zweiwöchentliche Nespo-Anwendung umgestellt werden können. Die wöchentliche oder zweiwöchentliche Anfangsdosis von Nespo (µg/Woche) bei pädiatrischen Patienten kann durch Division der wöchentlichen Gesamtdosis von r-HuEPO (I.E./Woche) durch 240 bestimmt werden. Wegen individueller Schwankungsmöglichkeiten muss die Einstellung der optimalen therapeutischen Dosis bei jedem Patienten individuell erfolgen. Wird von r-HuEPO auf Nespo 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 circa 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 sollten engmaschig überwacht werden, um sicherzustellen, dass die niedrigste zugelassene Dosis von Nespo angewandt wird, um die Symptome der Anämie adäquat zu kontrollieren.

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, so dass entsprechende Dosisanpassungen zur Erhaltung des gewünschten Hämoglobinwertes durchgeführt werden können.

Behandlung der symptomatischen, chemotherapieinduzierten Anämie bei Tumorpatienten

Nespo 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 Körpergewicht), bei Anwendung einmal alle 3 Wochen. Alternativ kann eine wöchentliche Dosierung von 2,25 µg/kg Körpergewicht angewendet werden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Sofern der Patient nach 9 Wochen ein nur unzureichendes klinisches Ansprechen zeigt (Fatigue, Hämoglobinanstieg), ist eine weitere Therapie möglicherweise nicht wirksam.

Die Behandlung mit Nespo sollte ungefähr 4 Wochen nach Beendigung der Chemotherapie abgesetzt werden.

Wenn das therapeutische Ziel für den einzelnen Patienten erreicht wurde, muss eine Dosisreduktion um 25-50% erfolgen, um sicherzustellen, dass die niedrigste zugelassene Dosis von Nespo angewandt wird, um den Hämoglobinwert in einem Bereich zu halten, in dem die Symptome der Anämie adäquat 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 Nespo muss vorübergehend ausgesetzt werden, falls der Hämoglobinwert 13 g/dl (8,1 mmol/l) übersteigt. Nachdem der Hämoglobinwert auf unter 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.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegenüber Darbepoetin alfa, r-HuEPO oder einem der sonstigen Bestandteile.

Schwer kontrollierbarer Bluthochdruck.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

Der Blutdruck muss bei allen Patienten kontrolliert werden, insbesondere zu Beginn einer Nespo-Therapie. Bleibt der Blutdruck trotz Einleiten geeigneter Maßnahmen schwer kontrollierbar, kann der Hämoglobinwert möglicherweise durch eine Reduktion oder durch Aussetzen der Nespo-Dosis gesenkt werden (siehe Abschnitt 4.2).

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 Nespo-Therapie, sollten unverzüglich die Ursachen hierfür gesucht werden. Ein Mangel an Eisen, Folsäure oder Vitamin B12 reduziert die Wirksamkeit von Wirkstoffen, die die Erythropoese stimulieren 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.

Erythroblastopenien, durch neutralisierende Antikörper gegen Erythropoetin ausgelöst, wurden im Zusammenhang mit rekombinanten erythropoetischen Proteinen, einschließlich Darbepoetin alfa, berichtet. Dies wurde überwiegend bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz berichtet, die

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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 Darbepoetin alfa umgestellt werden (siehe Abschnitt 4.8).

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

Bei Patienten mit Sichelzellanämie oder Epilepsie muss Nespo mit Vorsicht angewendet werden.

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

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

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 Ereignisse und Shunt-Thrombosen beobachtet, wenn Wirkstoffe, die die Erythropoese stimulieren, angewendet wurden, um einen Zielhämoglobinwert von über 12 g/dl (7,5 mmol/l) zu erreichen.

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.

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

Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

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

Bei Patienten mit chronischem Nierenversagen und klinisch evidenter ischämischer Herzerkrankung oder dekompensierter Herzinsuffizienz muss der Zielhämoglobinwert individuell bestimmt werden. Ein oberer Grenzwert von 12 g/dl (7,5 mmol/l) sollte bei diesen Patienten angestrebt werden, es sei denn, schwere Symptome, wie z.B. Angina pectoris, machen ein anderes Vorgehen notwendig.

Die Serum-Kaliumspiegel müssen während der Nespo-Therapie regelmäßig kontrolliert werden. Nach Nespo-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 Nespo-Anwendung in Betracht gezogen werden, bis sich der Spiegel normalisiert hat.

Tumorpatienten

Auswirkungen auf 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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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 Nespo und anderen, die Erythropoese stimulierenden Wirkstoffen:

- 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. ESAs 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. ESAs 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 Nespo mit anderen Substanzen hin. Jedoch besteht potentiell die Möglichkeit einer Wechselwirkung mit Arzneimitteln, die stark an Erythrozyten binden, z.B. Ciclosporin und Tacrolimus. Wird Darbepoetin alfa zusammen mit einem dieser Arzneistoffe angewendet, müssen die Blutspiegel dieser Arzneimittel kontrolliert und die Dosis dem steigenden Hämoglobinwert angepasst werden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Für Nespo sind keine klinischen Daten zur Anwendung in der Schwangerschaft verfügbar.

Studien bei Tieren geben keine Hinweise auf eine direkte schädigende Wirkung in Bezug auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung.

Eine Verordnung für Schwangere sollte mit Vorsicht erfolgen.

Da keine klinischen Erfahrungen mit stillenden Frauen vorliegen, darf Nespo in der Stillzeit nicht angewendet werden. Wenn eine Nespo-Therapie absolut indiziert ist, muss das Stillen beendet werden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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

Bei der Anwendung von Nespo wurden keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beobachtet.

4.8 Nebenwirkungen

Allgemein

Es wurde über schwerwiegende allergische Reaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktionen, Angioödeme, Dyspnoe, Hautrötungen und Urtikaria in Verbindung mit Darbepoetin alfa berichtet.

Erfahrungen aus klinischen Studien

Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

Die dargelegten Daten aus kontrollierten Studien schlossen 1357 Patienten ein, 766 die Nespo erhielten, und 591 Patienten, die r-HuEPO erhielten. In der Nespo-Gruppe erhielten 83% eine Dialyse und 17 % erhielten keine Dialyse.

Schmerzen an der Einstichstelle, die auf die Behandlung zurückgeführt werden, traten in Studien, in welchen Nespo als subkutane Injektion angewendet wurde, auf. Diese wurden im Vergleich zur r-HuEPO-Anwendung häufiger beobachtet. Die Beschwerden an der Einstichstelle waren im Allgemeinen leicht und von vorübergehender Art und traten überwiegend nach der ersten Injektion auf.

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen, die in kontrollierten klinischen Studien mit der Behandlung mit Nespo in Zusammenhang gebracht wurden, ist folgende:

Systemorganklassen gemäß MedDRA	**Häufigkeit**	**Nebenwirkungen**
Herzerkrankungen	Sehr häufig (≥1/10)	Bluthochdruck
Erkankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig (≥1/100, <1/10)	Rash/Erytheme
Gefäßerkrankungen	Gelegentlich (≥1/1.000, <1/100)	Thromboembolische Ereignisse
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig (≥1/100, <1/10)	Schmerzen an der Einstichstelle

Tumorpatienten

Die Nebenwirkungen wurden basierend auf gepoolten Daten von sieben randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien mit Nespo, die insgesamt 2112 Patienten (Nespo 1200, Placebo 912) umfassten, bestimmt. In diese klinischen Studien wurden Patienten mit soliden Tumoren (d.h. Bronchial-, Mamma-, Kolon-, Ovarialkarzinome) und lymphoiden malignen Erkrankungen (d.h. Lymphome, Multiple Myelome) eingeschlossen.

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen, die in kontrollierten klinischen Studien mit der Behandlung mit Nespo in Zusammenhang gebracht wurden, ist folgende:

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Systemorganklassen gemäß MedDRA	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig (≥1/100, <1/10)	Rash/Erytheme
Gefäßerkrankungen	Häufig (≥1/100, <1/10)	Thromboembolische Ereignisse einschließlich pulmonaler Embolien
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig (≥1/10)	Ödeme
	Häufig (≥1/100, <1/10)	Schmerzen an der Einstichstelle

Erfahrungen nach der Zulassung

Die nachfolgenden Nebenwirkungen wurden während der Anwendung von Nespo nach der Zulassung identifiziert:

- Erythroblastopenie: In Einzelfällen wurde in Verbindung mit einer Nespo-Therapie bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, 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 Nespo-Therapie abgebrochen werden und die Patienten dürfen nicht auf ein anderes rekombinantes Erythropoetin umgestellt werden (siehe Abschnitt 4.4).

- Allergische Reaktionen, einschließlich anaphylaktischer Reaktionen, Angioödeme, Hautrötungen und Urtikaria.

- Krampfanfälle

4.9 Überdosierung

Die therapeutische Breite von Nespo ist sehr groß. Selbst bei sehr hohen Serumspiegeln wurden keine Symptome einer Überdosierung beobachtet.

Im Falle einer Polyglobulie sollte Nespo vorübergehend abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2). Falls klinisch indiziert, kann eine Phlebotomie durchgeführt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antianämikum, ATC Code: B03XA02.

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.

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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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.

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 Dosisbedarfes hatte, wenn es als einzelne Injektion entweder alle drei Wochen, alle zwei Wochen oder einmal wöchentlich verabreicht wurde.

In einer randomisierten, doppelblinden, multinationalen Studie wurde die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit einer alle 3 Wochen erfolgenden Nespo-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 Nespo alle 3 Wochen, die andere Gruppe 2,25 µg/kg Nespo 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 (d.h. bei der ersten Dosisreduktion auf 300 µg in der Gruppe, die Nespo alle 3 Wochen erhielt und auf 1,35 µg/kg in der Gruppe, die eine wöchentliche Dosierung erhielt). In der Gruppe, in der Nespo alle 3 Wochen angewendet wurde, benötigten 72% der Patienten eine Dosisreduktion. In der Gruppe, in der Nespo 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 Nespo 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, wurde 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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

unterschiedliche Thromboseinzidenz und den damit verbundenen Komplikationen zwischen der Kontrollgruppe und der mit ESAs behandelten Gruppe erklären.

Zudem wurde ein systematischer Review von 57 klinischen Studien mit insgesamt 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.

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 Nespo 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 pharmakokinetischen Profile für den Erhebungszeitraum von bis zu einer Woche (168 Stunden) nach einer einzeln angewendeten subkutanen oder intravenösen Dosis wurden untersucht, um die Pharmakokinetik von Darbepoetin alfa bei dialyse- oder nicht-dialysepflichtigen pädiatrischen Patienten (3 bis 16 Jahre) mit chronischer Niereninsuffizienz zu bestimmen. Ein Vergleich mit den pharmakokinetischen Profilen von erwachsenen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, bei denen der gleiche Erhebungszeitraum untersucht wurde, ergab, dass die Pharmakokinetik von Darbepoetin alfa bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz vergleichbar war. Nach intravenöser Anwendung wurde 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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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 bis 8 µg/kg wöchentlich und 3 bis 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 Nespo alle drei Wochen in Kombination mit Chemotherapie behandelt wurden, wurde durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Studie ermöglichen 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 Nespo 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 Knochenmarkfibrose und Milzhypertrophie als auch eine Verbreiterung des EKG-QRS-Komplexes bei Hunden ein, jedoch wurden weder Herzrhythmusstörungen noch Veränderungen des QT-Intervalls beobachtet.

Nespo 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 postnatale Entwicklung. Die Plazentagängigkeit war minimal. Es wurde keine Veränderung der Fertilität festgestellt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumdihydrogenphosphat,
Dinatriumhydrogenphosphat,
Natriumchlorid,
Polysorbat 80,
Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien vorliegen, darf Nespo nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden oder als Infusion zusammen mit anderen Arzneimitteln gegeben werden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).
Nicht einfrieren.
Behältnis in der Umverpackung lagern, um es vor Licht zu schützen.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Eine Packung enthält eine bzw. vier Fertigspritze(n) mit 150 µg Nespo Injektionslösung in 0,3 ml (500 µg/ml).

Die Fertigspritzen sind entweder in Blister verpackt (1er- und 4er Packung) oder ohne Blisterpackung (nur 1er-Packung).

Die Fertigspritzen sind aus Glas (Glasart I) mit 27 Gauge Injektionsnadeln aus rostfreiem Stahl hergestellt. Die Nadelschutzkappe der Fertigspritze enthält getrockneten Naturkautschuk (ein Latexderivat). Siehe Abschnitt 4.4.

Möglicherweise werden nicht alle Packungen in den Handel gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nespo 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 Nespo-Lösung auf sichtbare Schwebeteilchen untersucht werden. Es dürfen nur farblose, klare oder leicht opaleszente Lösungen injiziert werden. Nicht schütteln. Fertigspritze sollte vor der Injektion Raumtemperatur erreichen.

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

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Verpackungsmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Mailand
Italien

Arzneimittel nicht länger zugelassen

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/01/184/019 (1-er Packung, Blister)
EU/1/01/184/020 (4-er Packung, Blister)
EU/1/01/184/042 (1-er Packung, ohne Blister)

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Zulassung: 8. Juni 2001
Datum der letzten Verlängerung: 19. Mai 2006

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel- Agentur (EMEA) http://www.emea.europa.eu/ verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nespo 300 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Darbepoetin alfa wird gentechnologisch mit Hilfe von Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-K1) hergestellt.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektionszubereitung) in einer Fertigspritze.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung der symptomatischen Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten.

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

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

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

Nespo ist gebrauchsfertig in einer Fertigspritze erhältlich. Hinweise für die Anwendung, Handhabung und Entsorgung siehe Abschnitt 6.6.

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. Nespo 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.

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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

(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 Nespo besteht aus zwei Phasen, der Korrekturphase und der Erhaltungsphase. Die Anleitung erfolgt im Folgenden separat für erwachsene und pädiatrische Patienten. Die Behandlung von pädiatrischen Patienten, die jünger als 1 Jahr sind, wurde nicht untersucht.

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. Bei nicht-dialysepflichtigen Patienten kann Nespo 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 circa 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

In der Erhaltungsphase kann Nespo einmal pro Woche oder einmal alle 2 Wochen angewendet werden. Dialysepatienten, die von einer wöchentlichen Dosierung auf eine Nespo-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 2 Wochen erreicht worden ist, kann Nespo bei nicht-dialysepflichtigen Patienten subkutan auch einmal monatlich angewendet werden. Die Dosis 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 circa 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 sollten engmaschig überwacht werden, um sicherzustellen, dass die niedrigste zugelassene Dosis von Nespo angewandt wird, um die Symptome der Anämie adäquat zu kontrollieren.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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, so dass 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 Nespo-Anwendung umgestellt werden können. Die wöchentliche Anfangsdosis von Nespo (µg/Woche) kann bestimmt werden durch Division der wöchentlichen Gesamtdosis von r-HuEPO (I.E./Woche) durch 200. Die zweiwöchentliche Anfangsdosis von Nespo (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 Nespo umgestellt, sollte die gleiche Applikationsart gewählt werden und der Hämoglobinwert wöchentlich oder alle zwei Wochen kontrolliert werden.

Pädiatrische Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

Korrekturphase

Bei pädiatrischen Patienten ≥ 11 Jahre beträgt die Anfangsdosis bei subkutaner oder intravenöser Anwendung 0,45 µg/kg Körpergewicht als einzelne Injektion einmal pro Woche. Bei nicht-dialysepflichtigen Patienten kann Nespo 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 circa 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.

Eine Anleitung bezüglich der Hämoglobinkorrektur für pädiatrische Patienten im Alter von 1 – 10 Jahren ist nicht verfügbar.

Erhaltungsphase

Bei pädiatrischen Patienten ≥ 11 Jahre kann Nespo in der Erhaltungsphase einmal pro Woche oder einmal alle 2 Wochen angewendet werden. Dialysepatienten, die von einer wöchentlichen Dosierung auf eine Nespo-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 2 Wochen erreicht worden ist, kann Nespo bei nicht-dialysepflichtigen Patienten subkutan auch einmal monatlich angewendet werden. Die Dosis sollte hierbei der doppelten Dosis der zweiwöchentlichen Anwendung entsprechen.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Bei pädiatrischen Patienten im Alter von 1-18 Jahren haben klinische Daten gezeigt, dass pädiatrische Patienten, die r-HuEPO zwei- oder dreimal pro Woche erhalten, auf eine wöchentliche Nespo-Anwendung und solche, die r-HuEPO einmal pro Woche erhalten, auf eine zweiwöchentliche Nespo-Anwendung umgestellt werden können. Die wöchentliche oder zweiwöchentliche Anfangsdosis von Nespo (µg/Woche) bei pädiatrischen Patienten kann durch Division der wöchentlichen Gesamtdosis von r-HuEPO (I.E./Woche) durch 240 bestimmt werden. Wegen individueller Schwankungsmöglichkeiten muss die Einstellung der optimalen therapeutischen Dosis bei jedem Patienten individuell erfolgen. Wird von r-HuEPO auf Nespo 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 circa 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 sollten engmaschig überwacht werden, um sicherzustellen, dass die niedrigste zugelassene Dosis von Nespo angewandt wird, um die Symptome der Anämie adäquat zu kontrollieren.

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, so dass entsprechende Dosisanpassungen zur Erhaltung des gewünschten Hämoglobinwertes durchgeführt werden können.

Behandlung der symptomatischen, chemotherapieinduzierten Anämie bei Tumorpatienten

Nespo 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 Körpergewicht), bei Anwendung einmal alle 3 Wochen. Alternativ kann eine wöchentliche Dosierung von 2,25 µg/kg Körpergewicht angewendet werden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Sofern der Patient nach 9 Wochen ein nur unzureichendes klinisches Ansprechen zeigt (Fatigue, Hämoglobinanstieg), ist eine weitere Therapie möglicherweise nicht wirksam.

Die Behandlung mit Nespo sollte ungefähr 4 Wochen nach Beendigung der Chemotherapie abgesetzt werden.

Wenn das therapeutische Ziel für den einzelnen Patienten erreicht wurde, muss eine Dosisreduktion um 25-50% erfolgen, um sicherzustellen, dass die niedrigste zugelassene Dosis von Nespo angewandt wird, um den Hämoglobinwert in einem Bereich zu halten, in dem die Symptome der Anämie adäquat 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 Nespo muss vorübergehend ausgesetzt werden, falls der Hämoglobinwert 13 g/dl (8,1 mmol/l) übersteigt. Nachdem der Hämoglobinwert auf unter 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.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegenüber Darbepoetin alfa, r-HuEPO oder einem der sonstigen Bestandteile.

Schwer kontrollierbarer Bluthochdruck.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

Der Blutdruck muss bei allen Patienten kontrolliert werden, insbesondere zu Beginn einer Nespo-Therapie. Bleibt der Blutdruck trotz Einleiten geeigneter Maßnahmen schwer kontrollierbar, kann der Hämoglobinwert möglicherweise durch eine Reduktion oder durch Aussetzen der Nespo-Dosis gesenkt werden (siehe Abschnitt 4.2).

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 Nespo-Therapie, sollten unverzüglich die Ursachen hierfür gesucht werden. Ein Mangel an Eisen, Folsäure oder Vitamin B12 reduziert die Wirksamkeit von Wirkstoffen, die die Erythropoese stimulieren 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.

Erythroblastopenien, durch neutralisierende Antikörper gegen Erythropoetin ausgelöst, wurden im Zusammenhang mit rekombinanten erythropoetischen Proteinen, einschließlich Darbepoetin alfa, berichtet. Dies wurde überwiegend bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz berichtet, die

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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 Darbepoetin alfa umgestellt werden (siehe Abschnitt 4.8).

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

Bei Patienten mit Sichelzellanämie oder Epilepsie muss Nespo mit Vorsicht angewendet werden.

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

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

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 Ereignisse und Shunt-Thrombosen beobachtet, wenn Wirkstoffe, die die Erythropoese stimulieren, angewendet wurden, um einen Zielhämoglobinwert von über 12 g/dl (7,5 mmol/l) zu erreichen.

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.

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

Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

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

Bei Patienten mit chronischem Nierenversagen und klinisch evidenter ischämischer Herzerkrankung oder dekompensierter Herzinsuffizienz muss der Zielhämoglobinwert individuell bestimmt werden. Ein oberer Grenzwert von 12 g/dl (7,5 mmol/l) sollte bei diesen Patienten angestrebt werden, es sei denn, schwere Symptome, wie z.B. Angina pectoris, machen ein anderes Vorgehen notwendig.

Die Serum-Kaliumspiegel müssen während der Nespo-Therapie regelmäßig kontrolliert werden. Nach Nespo-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 Nespo-Anwendung in Betracht gezogen werden, bis sich der Spiegel normalisiert hat.

Tumorpatienten

Auswirkungen auf 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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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 Nespo und anderen, die Erythropoese stimulierenden Wirkstoffen:

- 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. ESAs 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. ESAs 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 Nespo mit anderen Substanzen hin. Jedoch besteht potentiell die Möglichkeit einer Wechselwirkung mit Arzneimitteln, die stark an Erythrozyten binden, z.B. Ciclosporin und Tacrolimus. Wird Darbepoetin alfa zusammen mit einem dieser Arzneistoffe angewendet, müssen die Blutspiegel dieser Arzneimittel kontrolliert und die Dosis dem steigenden Hämoglobinwert angepasst werden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Für Nespo sind keine klinischen Daten zur Anwendung in der Schwangerschaft verfügbar.

Studien bei Tieren geben keine Hinweise auf eine direkte schädigende Wirkung in Bezug auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung.

Eine Verordnung für Schwangere sollte mit Vorsicht erfolgen.

Da keine klinischen Erfahrungen mit stillenden Frauen vorliegen, darf Nespo in der Stillzeit nicht angewendet werden. Wenn eine Nespo-Therapie absolut indiziert ist, muss das Stillen beendet werden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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

Bei der Anwendung von Nespo wurden keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beobachtet.

4.8 Nebenwirkungen

Allgemein

Es wurde über schwerwiegende allergische Reaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktionen, Angioödeme, Dyspnoe, Hautrötungen und Urtikaria in Verbindung mit Darbepoetin alfa berichtet.

Erfahrungen aus klinischen Studien

Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

Die dargelegten Daten aus kontrollierten Studien schlossen 1357 Patienten ein, 766 die Nespo erhielten, und 591 Patienten, die r-HuEPO erhielten. In der Nespo-Gruppe erhielten 83% eine Dialyse und 17 % erhielten keine Dialyse.

Schmerzen an der Einstichstelle, die auf die Behandlung zurückgeführt werden, traten in Studien, in welchen Nespo als subkutane Injektion angewendet wurde, auf. Diese wurden im Vergleich zur r-HuEPO-Anwendung häufiger beobachtet. Die Beschwerden an der Einstichstelle waren im Allgemeinen leicht und von vorübergehender Art und traten überwiegend nach der ersten Injektion auf.

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen, die in kontrollierten klinischen Studien mit der Behandlung mit Nespo in Zusammenhang gebracht wurden, ist folgende:

Systemorganklassen gemäß MedDRA	**Häufigkeit**	**Nebenwirkungen**
Herzerkrankungen	Sehr häufig (≥1/10)	Bluthochdruck
Erkankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig (≥1/100, <1/10)	Rash/Erytheme
Gefäßerkrankungen	Gelegentlich (≥1/1.000, <1/100)	Thromboembolische Ereignisse
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig (≥1/100, <1/10)	Schmerzen an der Einstichstelle

Tumorpatienten

Die Nebenwirkungen wurden basierend auf gepoolten Daten von sieben randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien mit Nespo, die insgesamt 2112 Patienten (Nespo 1200, Placebo 912) umfassten, bestimmt. In diese klinischen Studien wurden Patienten mit soliden Tumoren (d.h. Bronchial-, Mamma-, Kolon-, Ovarialkarzinome) und lymphoiden malignen Erkrankungen (d.h. Lymphome, Multiple Myelome) eingeschlossen.

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen, die in kontrollierten klinischen Studien mit der Behandlung mit Nespo in Zusammenhang gebracht wurden, ist folgende:

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Systemorganklassen gemäß MedDRA	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig (≥1/100, <1/10)	Rash/Erytheme
Gefäßerkrankungen	Häufig (≥1/100, <1/10)	Thromboembolische Ereignisse einschließlich pulmonaler Embolien
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig (≥1/10)	Ödeme
	Häufig (≥1/100, <1/10)	Schmerzen an der Einstichstelle

Erfahrungen nach der Zulassung

Die nachfolgenden Nebenwirkungen wurden während der Anwendung von Nespo nach der Zulassung identifiziert:

- Erythroblastopenie: In Einzelfällen wurde in Verbindung mit einer Nespo-Therapie bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, 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 Nespo-Therapie abgebrochen werden und die Patienten dürfen nicht auf ein anderes rekombinantes Erythropoetin umgestellt werden (siehe Abschnitt 4.4).

- Allergische Reaktionen, einschließlich anaphylaktischer Reaktionen, Angioödeme, Hautrötungen und Urtikaria.

- Krampfanfälle

4.9 Überdosierung

Die therapeutische Breite von Nespo ist sehr groß. Selbst bei sehr hohen Serumspiegeln wurden keine Symptome einer Überdosierung beobachtet.

Im Falle einer Polyglobulie sollte Nespo vorübergehend abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2). Falls klinisch indiziert, kann eine Phlebotomie durchgeführt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antianämikum, ATC Code: B03XA02.

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.

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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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.

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 Dosisbedarfes hatte, wenn es als einzelne Injektion entweder alle drei Wochen, alle zwei Wochen oder einmal wöchentlich verabreicht wurde.

In einer randomisierten, doppelblinden, multinationalen Studie wurde die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit einer alle 3 Wochen erfolgenden Nespo-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 Nespo alle 3 Wochen, die andere Gruppe 2,25 µg/kg Nespo 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 (d.h. bei der ersten Dosisreduktion auf 300 µg in der Gruppe, die Nespo alle 3 Wochen erhielt und auf 1,35 µg/kg in der Gruppe, die eine wöchentliche Dosierung erhielt). In der Gruppe, in der Nespo alle 3 Wochen angewendet wurde, benötigten 72% der Patienten eine Dosisreduktion. In der Gruppe, in der Nespo 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 Nespo 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, wurde 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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

unterschiedliche Thromboseinzidenz und den damit verbundenen Komplikationen zwischen der Kontrollgruppe und der mit ESAs behandelten Gruppe erklären.

Zudem wurde ein systematischer Review von 57 klinischen Studien mit insgesamt 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.

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 Nespo 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 pharmakokinetischen Profile für den Erhebungszeitraum von bis zu einer Woche (168 Stunden) nach einer einzeln angewendeten subkutanen oder intravenösen Dosis wurden untersucht, um die Pharmakokinetik von Darbepoetin alfa bei dialyse- oder nicht-dialysepflichtigen pädiatrischen Patienten (3 bis 16 Jahre) mit chronischer Niereninsuffizienz zu bestimmen. Ein Vergleich mit den pharmakokinetischen Profilen von erwachsenen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, bei denen der gleiche Erhebungszeitraum untersucht wurde, ergab, dass die Pharmakokinetik von Darbepoetin alfa bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz vergleichbar war. Nach intravenöser Anwendung wurde 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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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 bis 8 µg/kg wöchentlich und 3 bis 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 Nespo alle drei Wochen in Kombination mit Chemotherapie behandelt wurden, wurde durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Studie ermöglichen 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 Nespo 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 Knochenmarkfibrose und Milzhypertrophie als auch eine Verbreiterung des EKG-QRS-Komplexes bei Hunden ein, jedoch wurden weder Herzrhythmusstörungen noch Veränderungen des QT-Intervalls beobachtet.

Nespo 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 postnatale Entwicklung. Die Plazentagängigkeit war minimal. Es wurde keine Veränderung der Fertilität festgestellt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumdihydrogenphosphat,
Dinatriumhydrogenphosphat,
Natriumchlorid,
Polysorbat 80,
Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien vorliegen, darf Nespo nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden oder als Infusion zusammen mit anderen Arzneimitteln gegeben werden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).
Nicht einfrieren.
Behältnis in der Umverpackung lagern, um es vor Licht zu schützen.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Eine Packung enthält eine bzw. vier Fertigspritze(n) mit 300 µg Nespo Injektionslösung in 0,6 ml (500 µg/ml).

Die Fertigspritzen sind entweder in Blister verpackt (1er- und 4er Packung) oder ohne Blisterpackung (nur 1er-Packung).

Die Fertigspritzen sind aus Glas (Glasart I) mit 27 Gauge Injektionsnadeln aus rostfreiem Stahl hergestellt. Die Nadelschutzkappe der Fertigspritze enthält getrockneten Naturkautschuk (ein Latexderivat). Siehe Abschnitt 4.4.

Möglicherweise werden nicht alle Packungen in den Handel gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nespo 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 Nespo-Lösung auf sichtbare Schwebeteilchen untersucht werden. Es dürfen nur farblose, klare oder leicht opaleszente Lösungen injiziert werden. Nicht schütteln. Fertigspritze sollte vor der Injektion Raumtemperatur erreichen.

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

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Verpackungsmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Mailand
Italien

Arzneimittel nicht länger zugelassen

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/01/184/021 (1-er Packung, Blister)
EU/1/01/184/022 (4-er Packung, Blister)
EU/1/01/184/043 (1-er Packung, ohne Blister)

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Zulassung: 8. Juni 2001
Datum der letzten Verlängerung: 19. Mai 2006

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel- Agentur (EMEA) http://www.emea.europa.eu/ verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nespo 500 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Darbepoetin alfa wird gentechnologisch mit Hilfe von Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-K1) hergestellt.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektionszubereitung) in einer Fertigspritze.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung der symptomatischen Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten.

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

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

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

Nespo ist gebrauchsfertig in einer Fertigspritze erhältlich. Hinweise für die Anwendung, Handhabung und Entsorgung siehe Abschnitt 6.6.

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. Nespo 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.

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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

(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 Nespo besteht aus zwei Phasen, der Korrekturphase und der Erhaltungsphase. Die Anleitung erfolgt im Folgenden separat für erwachsene und pädiatrische Patienten. Die Behandlung von pädiatrischen Patienten, die jünger als 1 Jahr sind, wurde nicht untersucht.

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. Bei nicht-dialysepflichtigen Patienten kann Nespo 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 circa 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

In der Erhaltungsphase kann Nespo einmal pro Woche oder einmal alle 2 Wochen angewendet werden. Dialysepatienten, die von einer wöchentlichen Dosierung auf eine Nespo-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 2 Wochen erreicht worden ist, kann Nespo bei nicht-dialysepflichtigen Patienten subkutan auch einmal monatlich angewendet werden. Die Dosis 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 circa 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 sollten engmaschig überwacht werden, um sicherzustellen, dass die niedrigste zugelassene Dosis von Nespo angewandt wird, um die Symptome der Anämie adäquat zu kontrollieren.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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, so dass 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 Nespo-Anwendung umgestellt werden können. Die wöchentliche Anfangsdosis von Nespo (µg/Woche) kann bestimmt werden durch Division der wöchentlichen Gesamtdosis von r-HuEPO (I.E./Woche) durch 200. Die zweiwöchentliche Anfangsdosis von Nespo (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 Nespo umgestellt, sollte die gleiche Applikationsart gewählt werden und der Hämoglobinwert wöchentlich oder alle zwei Wochen kontrolliert werden.

Pädiatrische Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

Korrekturphase

Bei pädiatrischen Patienten ≥ 11 Jahre beträgt die Anfangsdosis bei subkutaner oder intravenöser Anwendung 0,45 µg/kg Körpergewicht als einzelne Injektion einmal pro Woche. Bei nicht-dialysepflichtigen Patienten kann Nespo 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 circa 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.

Eine Anleitung bezüglich der Hämoglobinkorrektur für pädiatrische Patienten im Alter von 1 – 10 Jahren ist nicht verfügbar.

Erhaltungsphase

Bei pädiatrischen Patienten ≥ 11 Jahre kann Nespo in der Erhaltungsphase einmal pro Woche oder einmal alle 2 Wochen angewendet werden. Dialysepatienten, die von einer wöchentlichen Dosierung auf eine Nespo-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 2 Wochen erreicht worden ist, kann Nespo bei nicht-dialysepflichtigen Patienten subkutan auch einmal monatlich angewendet werden. Die Dosis sollte hierbei der doppelten Dosis der zweiwöchentlichen Anwendung entsprechen.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Bei pädiatrischen Patienten im Alter von 1-18 Jahren haben klinische Daten gezeigt, dass pädiatrische Patienten, die r-HuEPO zwei- oder dreimal pro Woche erhalten, auf eine wöchentliche Nespo-Anwendung und solche, die r-HuEPO einmal pro Woche erhalten, auf eine zweiwöchentliche Nespo-Anwendung umgestellt werden können. Die wöchentliche oder zweiwöchentliche Anfangsdosis von Nespo (µg/Woche) bei pädiatrischen Patienten kann durch Division der wöchentlichen Gesamtdosis von r-HuEPO (I.E./Woche) durch 240 bestimmt werden. Wegen individueller Schwankungsmöglichkeiten muss die Einstellung der optimalen therapeutischen Dosis bei jedem Patienten individuell erfolgen. Wird von r-HuEPO auf Nespo 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 circa 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 sollten engmaschig überwacht werden, um sicherzustellen, dass die niedrigste zugelassene Dosis von Nespo angewandt wird, um die Symptome der Anämie adäquat zu kontrollieren.

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, so dass entsprechende Dosisanpassungen zur Erhaltung des gewünschten Hämoglobinwertes durchgeführt werden können.

Behandlung der symptomatischen, chemotherapieinduzierten Anämie bei Tumorpatienten

Nespo 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 Körpergewicht), bei Anwendung einmal alle 3 Wochen. Alternativ kann eine wöchentliche Dosierung von 2,25 µg/kg Körpergewicht angewendet werden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Sofern der Patient nach 9 Wochen ein nur unzureichendes klinisches Ansprechen zeigt (Fatigue, Hämoglobinanstieg), ist eine weitere Therapie möglicherweise nicht wirksam.

Die Behandlung mit Nespo sollte ungefähr 4 Wochen nach Beendigung der Chemotherapie abgesetzt werden.

Wenn das therapeutische Ziel für den einzelnen Patienten erreicht wurde, muss eine Dosisreduktion um 25-50% erfolgen, um sicherzustellen, dass die niedrigste zugelassene Dosis von Nespo angewandt wird, um den Hämoglobinwert in einem Bereich zu halten, in dem die Symptome der Anämie adäquat 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 Nespo muss vorübergehend ausgesetzt werden, falls der Hämoglobinwert 13 g/dl (8,1 mmol/l) übersteigt. Nachdem der Hämoglobinwert auf unter 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.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegenüber Darbepoetin alfa, r-HuEPO oder einem der sonstigen Bestandteile.

Schwer kontrollierbarer Bluthochdruck.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

Der Blutdruck muss bei allen Patienten kontrolliert werden, insbesondere zu Beginn einer Nespo-Therapie. Bleibt der Blutdruck trotz Einleiten geeigneter Maßnahmen schwer kontrollierbar, kann der Hämoglobinwert möglicherweise durch eine Reduktion oder durch Aussetzen der Nespo-Dosis gesenkt werden (siehe Abschnitt 4.2).

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 Nespo-Therapie, sollten unverzüglich die Ursachen hierfür gesucht werden. Ein Mangel an Eisen, Folsäure oder Vitamin B12 reduziert die Wirksamkeit von Wirkstoffen, die die Erythropoese stimulieren 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.

Erythroblastopenien, durch neutralisierende Antikörper gegen Erythropoetin ausgelöst, wurden im Zusammenhang mit rekombinanten erythropoetischen Proteinen, einschließlich Darbepoetin alfa, berichtet. Dies wurde überwiegend bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz berichtet, die

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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 Darbepoetin alfa umgestellt werden (siehe Abschnitt 4.8).

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

Bei Patienten mit Sichelzellanämie oder Epilepsie muss Nespo mit Vorsicht angewendet werden.

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

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

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 Ereignisse und Shunt-Thrombosen beobachtet, wenn Wirkstoffe, die die Erythropoese stimulieren, angewendet wurden, um einen Zielhämoglobinwert von über 12 g/dl (7,5 mmol/l) zu erreichen.

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.

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

Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

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

Bei Patienten mit chronischem Nierenversagen und klinisch evidenter ischämischer Herzerkrankung oder dekompensierter Herzinsuffizienz muss der Zielhämoglobinwert individuell bestimmt werden. Ein oberer Grenzwert von 12 g/dl (7,5 mmol/l) sollte bei diesen Patienten angestrebt werden, es sei denn, schwere Symptome, wie z.B. Angina pectoris, machen ein anderes Vorgehen notwendig.

Die Serum-Kaliumspiegel müssen während der Nespo-Therapie regelmäßig kontrolliert werden. Nach Nespo-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 Nespo-Anwendung in Betracht gezogen werden, bis sich der Spiegel normalisiert hat.

Tumorpatienten

Auswirkungen auf 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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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 Nespo und anderen, die Erythropoese stimulierenden Wirkstoffen:

- 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. ESAs 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. ESAs 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 Nespo mit anderen Substanzen hin. Jedoch besteht potentiell die Möglichkeit einer Wechselwirkung mit Arzneimitteln, die stark an Erythrozyten binden, z.B. Ciclosporin und Tacrolimus. Wird Darbepoetin alfa zusammen mit einem dieser Arzneistoffe angewendet, müssen die Blutspiegel dieser Arzneimittel kontrolliert und die Dosis dem steigenden Hämoglobinwert angepasst werden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Für Nespo sind keine klinischen Daten zur Anwendung in der Schwangerschaft verfügbar.

Studien bei Tieren geben keine Hinweise auf eine direkte schädigende Wirkung in Bezug auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung.

Eine Verordnung für Schwangere sollte mit Vorsicht erfolgen.

Da keine klinischen Erfahrungen mit stillenden Frauen vorliegen, darf Nespo in der Stillzeit nicht angewendet werden. Wenn eine Nespo-Therapie absolut indiziert ist, muss das Stillen beendet werden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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

Bei der Anwendung von Nespo wurden keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beobachtet.

4.8 Nebenwirkungen

Allgemein

Es wurde über schwerwiegende allergische Reaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktionen, Angioödeme, Dyspnoe, Hautrötungen und Urtikaria in Verbindung mit Darbepoetin alfa berichtet.

Erfahrungen aus klinischen Studien

Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

Die dargelegten Daten aus kontrollierten Studien schlossen 1357 Patienten ein, 766 die Nespo erhielten, und 591 Patienten, die r-HuEPO erhielten. In der Nespo-Gruppe erhielten 83% eine Dialyse und 17 % erhielten keine Dialyse.

Schmerzen an der Einstichstelle, die auf die Behandlung zurückgeführt werden, traten in Studien, in welchen Nespo als subkutane Injektion angewendet wurde, auf. Diese wurden im Vergleich zur r-HuEPO-Anwendung häufiger beobachtet. Die Beschwerden an der Einstichstelle waren im Allgemeinen leicht und von vorübergehender Art und traten überwiegend nach der ersten Injektion auf.

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen, die in kontrollierten klinischen Studien mit der Behandlung mit Nespo in Zusammenhang gebracht wurden, ist folgende:

Systemorganklassen gemäß MedDRA	**Häufigkeit**	**Nebenwirkungen**
Herzerkrankungen	Sehr häufig (≥1/10)	Bluthochdruck
Erkankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig (≥1/100, <1/10)	Rash/Erytheme
Gefäßerkrankungen	Gelegentlich (≥1/1.000, <1/100)	Thromboembolische Ereignisse
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig (≥1/100, <1/10)	Schmerzen an der Einstichstelle

Tumorpatienten

Die Nebenwirkungen wurden basierend auf gepoolten Daten von sieben randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien mit Nespo, die insgesamt 2112 Patienten (Nespo 1200, Placebo 912) umfassten, bestimmt. In diese klinischen Studien wurden Patienten mit soliden Tumoren (d.h. Bronchial-, Mamma-, Kolon-, Ovarialkarzinome) und lymphoiden malignen Erkrankungen (d.h. Lymphome, Multiple Myelome) eingeschlossen.

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen, die in kontrollierten klinischen Studien mit der Behandlung mit Nespo in Zusammenhang gebracht wurden, ist folgende:

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Systemorganklassen gemäß MedDRA	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig (≥1/100, <1/10)	Rash/Erytheme
Gefäßerkrankungen	Häufig (≥1/100, <1/10)	Thromboembolische Ereignisse einschließlich pulmonaler Embolien
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig (≥1/10)	Ödeme
	Häufig (≥1/100, <1/10)	Schmerzen an der Einstichstelle

Erfahrungen nach der Zulassung

Die nachfolgenden Nebenwirkungen wurden während der Anwendung von Nespo nach der Zulassung identifiziert:

- Erythroblastopenie: In Einzelfällen wurde in Verbindung mit einer Nespo-Therapie bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, 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 Nespo-Therapie abgebrochen werden und die Patienten dürfen nicht auf ein anderes rekombinantes Erythropoetin umgestellt werden (siehe Abschnitt 4.4).

- Allergische Reaktionen, einschließlich anaphylaktischer Reaktionen, Angioödeme, Hautrötungen und Urtikaria.

- Krampfanfälle

4.9 Überdosierung

Die therapeutische Breite von Nespo ist sehr groß. Selbst bei sehr hohen Serumspiegeln wurden keine Symptome einer Überdosierung beobachtet.

Im Falle einer Polyglobulie sollte Nespo vorübergehend abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2). Falls klinisch indiziert, kann eine Phlebotomie durchgeführt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antianämikum, ATC Code: B03XA02.

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.

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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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.

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 Dosisbedarfes hatte, wenn es als einzelne Injektion entweder alle drei Wochen, alle zwei Wochen oder einmal wöchentlich verabreicht wurde.

In einer randomisierten, doppelblinden, multinationalen Studie wurde die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit einer alle 3 Wochen erfolgenden Nespo-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 Nespo alle 3 Wochen, die andere Gruppe 2,25 µg/kg Nespo 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 (d.h. bei der ersten Dosisreduktion auf 300 µg in der Gruppe, die Nespo alle 3 Wochen erhielt und auf 1,35 µg/kg in der Gruppe, die eine wöchentliche Dosierung erhielt). In der Gruppe, in der Nespo alle 3 Wochen angewendet wurde, benötigten 72% der Patienten eine Dosisreduktion. In der Gruppe, in der Nespo 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 Nespo 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, wurde 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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

unterschiedliche Thromboseinzidenz und den damit verbundenen Komplikationen zwischen der Kontrollgruppe und der mit ESAs behandelten Gruppe erklären.

Zudem wurde ein systematischer Review von 57 klinischen Studien mit insgesamt 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.

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 Nespo 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 pharmakokinetischen Profile für den Erhebungszeitraum von bis zu einer Woche (168 Stunden) nach einer einzeln angewendeten subkutanen oder intravenösen Dosis wurden untersucht, um die Pharmakokinetik von Darbepoetin alfa bei dialyse- oder nicht-dialysepflichtigen pädiatrischen Patienten (3 bis 16 Jahre) mit chronischer Niereninsuffizienz zu bestimmen. Ein Vergleich mit den pharmakokinetischen Profilen von erwachsenen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, bei denen der gleiche Erhebungszeitraum untersucht wurde, ergab, dass die Pharmakokinetik von Darbepoetin alfa bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz vergleichbar war. Nach intravenöser Anwendung wurde 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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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 bis 8 µg/kg wöchentlich und 3 bis 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 Nespo alle drei Wochen in Kombination mit Chemotherapie behandelt wurden, wurde durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Studie ermöglichen 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 Nespo 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 Knochenmarkfibrose und Milzhypertrophie als auch eine Verbreiterung des EKG-QRS-Komplexes bei Hunden ein, jedoch wurden weder Herzrhythmusstörungen noch Veränderungen des QT-Intervalls beobachtet.

Nespo 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 postnatale Entwicklung. Die Plazentagängigkeit war minimal. Es wurde keine Veränderung der Fertilität festgestellt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumdihydrogenphosphat,
Dinatriumhydrogenphosphat,
Natriumchlorid,
Polysorbat 80,
Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien vorliegen, darf Nespo nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden oder als Infusion zusammen mit anderen Arzneimitteln gegeben werden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).
Nicht einfrieren.
Behältnis in der Umverpackung lagern, um es vor Licht zu schützen.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Eine Packung enthält eine bzw. vier Fertigspritze(n) mit 500 µg Nespo Injektionslösung in 1 ml (500 µg/ml).

Die Fertigspritzen sind entweder in Blister verpackt (1er- und 4er Packung) oder ohne Blisterpackung (nur 1er-Packung).

Die Fertigspritzen sind aus Glas (Glasart I) mit 27 Gauge Injektionsnadeln aus rostfreiem Stahl hergestellt. Die Nadelschutzkappe der Fertigspritze enthält getrockneten Naturkautschuk (ein Latexderivat). Siehe Abschnitt 4.4.

Möglicherweise werden nicht alle Packungen in den Handel gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nespo 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 Nespo-Lösung auf sichtbare Schwebeteilchen untersucht werden. Es dürfen nur farblose, klare oder leicht opaleszente Lösungen injiziert werden. Nicht schütteln. Fertigspritze sollte vor der Injektion Raumtemperatur erreichen.

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

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Verpackungsmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Mailand
Italien

Arzneimittel nicht länger zugelassen

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/01/184/031 (1-er Packung, Blister)
EU/1/01/184/032 (4-er Packung, Blister)
EU/1/01/184/044 (1-er Packung, ohne Blister)

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Zulassung: 8. Juni 2001
Datum der letzten Verlängerung: 19. Mai 2006

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel- Agentur (EMEA) http://www.emea.europa.eu/ verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nespo 15 Mikrogramm Injektionslösung in einer Durchstechflasche.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 15 Mikrogramm Darbepoetin alfa in 1 ml (15 µg/ml).

Darbepoetin alfa wird gentechnologisch mit Hilfe von Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-K1) hergestellt.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektionszubereitung) in einer Durchstechflasche.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung der symptomatischen Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten.

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

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

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

Nespo ist gebrauchsfertig in einer Durchstechflasche erhältlich. Hinweise für die Anwendung, Handhabung und Entsorgung siehe Abschnitt 6.6.

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. Nespo 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.

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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

(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 Nespo besteht aus zwei Phasen, der Korrekturphase und der Erhaltungsphase. Die Anleitung erfolgt im Folgenden separat für erwachsene und pädiatrische Patienten. Die Behandlung von pädiatrischen Patienten, die jünger als 1 Jahr sind, wurde nicht untersucht.

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. Bei nicht-dialysepflichtigen Patienten kann Nespo 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 circa 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

In der Erhaltungsphase kann Nespo einmal pro Woche oder einmal alle 2 Wochen angewendet werden. Dialysepatienten, die von einer wöchentlichen Dosierung auf eine Nespo-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 2 Wochen erreicht worden ist, kann Nespo bei nicht-dialysepflichtigen Patienten subkutan auch einmal monatlich angewendet werden. Die Dosis 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 circa 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 sollten engmaschig überwacht werden, um sicherzustellen, dass die niedrigste zugelassene Dosis von Nespo angewandt wird, um die Symptome der Anämie adäquat zu kontrollieren.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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, so dass 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 Nespo-Anwendung umgestellt werden können. Die wöchentliche Anfangsdosis von Nespo (µg/Woche) kann bestimmt werden durch Division der wöchentlichen Gesamtdosis von r-HuEPO (I.E./Woche) durch 200. Die zweiwöchentliche Anfangsdosis von Nespo (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 Nespo umgestellt, sollte die gleiche Applikationsart gewählt werden und der Hämoglobinwert wöchentlich oder alle zwei Wochen kontrolliert werden.

Pädiatrische Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

Korrekturphase

Bei pädiatrischen Patienten ≥ 11 Jahre beträgt die Anfangsdosis bei subkutaner oder intravenöser Anwendung 0,45 µg/kg Körpergewicht als einzelne Injektion einmal pro Woche. Bei nicht-dialysepflichtigen Patienten kann Nespo 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 circa 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.

Eine Anleitung bezüglich der Hämoglobinkorrektur für pädiatrische Patienten im Alter von 1 – 10 Jahren ist nicht verfügbar.

Erhaltungsphase

Bei pädiatrischen Patienten ≥ 11 Jahre kann Nespo in der Erhaltungsphase einmal pro Woche oder einmal alle 2 Wochen angewendet werden. Dialysepatienten, die von einer wöchentlichen Dosierung auf eine Nespo-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 2 Wochen erreicht worden ist, kann Nespo bei nicht-dialysepflichtigen Patienten subkutan auch einmal monatlich angewendet werden. Die Dosis sollte hierbei der doppelten Dosis der zweiwöchentlichen Anwendung entsprechen.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Bei pädiatrischen Patienten im Alter von 1-18 Jahren haben klinische Daten gezeigt, dass pädiatrische Patienten, die r-HuEPO zwei- oder dreimal pro Woche erhalten, auf eine wöchentliche Nespo-Anwendung und solche, die r-HuEPO einmal pro Woche erhalten, auf eine zweiwöchentliche Nespo-Anwendung umgestellt werden können. Die wöchentliche oder zweiwöchentliche Anfangsdosis von Nespo (µg/Woche) bei pädiatrischen Patienten kann durch Division der wöchentlichen Gesamtdosis von r-HuEPO (I.E./Woche) durch 240 bestimmt werden. Wegen individueller Schwankungsmöglichkeiten muss die Einstellung der optimalen therapeutischen Dosis bei jedem Patienten individuell erfolgen. Wird von r-HuEPO auf Nespo 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 circa 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 sollten engmaschig überwacht werden, um sicherzustellen, dass die niedrigste zugelassene Dosis von Nespo angewandt wird, um die Symptome der Anämie adäquat zu kontrollieren.

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, so dass entsprechende Dosisanpassungen zur Erhaltung des gewünschten Hämoglobinwertes durchgeführt werden können.

Behandlung der symptomatischen, chemotherapieinduzierten Anämie bei Tumorpatienten

Nespo 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 Körpergewicht), bei Anwendung einmal alle 3 Wochen. Alternativ kann eine wöchentliche Dosierung von 2,25 µg/kg Körpergewicht angewendet werden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Sofern der Patient nach 9 Wochen ein nur unzureichendes klinisches Ansprechen zeigt (Fatigue, Hämoglobinanstieg), ist eine weitere Therapie möglicherweise nicht wirksam.

Die Behandlung mit Nespo sollte ungefähr 4 Wochen nach Beendigung der Chemotherapie abgesetzt werden.

Wenn das therapeutische Ziel für den einzelnen Patienten erreicht wurde, muss eine Dosisreduktion um 25-50% erfolgen, um sicherzustellen, dass die niedrigste zugelassene Dosis von Nespo angewandt wird, um den Hämoglobinwert in einem Bereich zu halten, in dem die Symptome der Anämie adäquat 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 Nespo muss vorübergehend ausgesetzt werden, falls der Hämoglobinwert 13 g/dl (8,1 mmol/l) übersteigt. Nachdem der Hämoglobinwert auf unter 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.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegenüber Darbepoetin alfa, r-HuEPO oder einem der sonstigen Bestandteile.

Schwer kontrollierbarer Bluthochdruck.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

Der Blutdruck muss bei allen Patienten kontrolliert werden, insbesondere zu Beginn einer Nespo-Therapie. Bleibt der Blutdruck trotz Einleiten geeigneter Maßnahmen schwer kontrollierbar, kann der Hämoglobinwert möglicherweise durch eine Reduktion oder durch Aussetzen der Nespo-Dosis gesenkt werden (siehe Abschnitt 4.2).

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 Nespo-Therapie, sollten unverzüglich die Ursachen hierfür gesucht werden. Ein Mangel an Eisen, Folsäure oder Vitamin B12 reduziert die Wirksamkeit von Wirkstoffen, die die Erythropoese stimulieren 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.

Erythroblastopenien, durch neutralisierende Antikörper gegen Erythropoetin ausgelöst, wurden im Zusammenhang mit rekombinanten erythropoetischen Proteinen, einschließlich Darbepoetin alfa, berichtet. Dies wurde überwiegend bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz berichtet, die

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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 Darbepoetin alfa umgestellt werden (siehe Abschnitt 4.8).

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

Bei Patienten mit Sichelzellanämie oder Epilepsie muss Nespo mit Vorsicht angewendet werden.

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

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 Ereignisse und Shunt-Thrombosen beobachtet, wenn Wirkstoffe, die die Erythropoese stimulieren, angewendet wurden, um einen Zielhämoglobinwert von über 12 g/dl (7,5 mmol/l) zu erreichen.

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.

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

Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

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

Bei Patienten mit chronischem Nierenversagen und klinisch evidenter ischämischer Herzerkrankung oder dekompensierter Herzinsuffizienz muss der Zielhämoglobinwert individuell bestimmt werden. Ein oberer Grenzwert von 12 g/dl (7,5 mmol/l) sollte bei diesen Patienten angestrebt werden, es sei denn, schwere Symptome, wie z.B. Angina pectoris, machen ein anderes Vorgehen notwendig.

Die Serum-Kaliumspiegel müssen während der Nespo-Therapie regelmäßig kontrolliert werden. Nach Nespo-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 Nespo-Anwendung in Betracht gezogen werden, bis sich der Spiegel normalisiert hat.

Tumorpatienten

Auswirkungen auf 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.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

In kontrollierten klinischen Studien zeigte die Anwendung von Nespo und anderen, die Erythropoese stimulierenden Wirkstoffen:

- 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. ESAs 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. ESAs 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 Nespo mit anderen Substanzen hin. Jedoch besteht potentiell die Möglichkeit einer Wechselwirkung mit Arzneimitteln, die stark an Erythrozyten binden, z.B. Ciclosporin und Tacrolimus. Wird Darbepoetin alfa zusammen mit einem dieser Arzneistoffe angewendet, müssen die Blutspiegel dieser Arzneimittel kontrolliert und die Dosis dem steigenden Hämoglobinwert angepasst werden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Für Nespo sind keine klinischen Daten zur Anwendung in der Schwangerschaft verfügbar.

Studien bei Tieren geben keine Hinweise auf eine direkte schädigende Wirkung in Bezug auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung.

Eine Verordnung für Schwangere sollte mit Vorsicht erfolgen.

Da keine klinischen Erfahrungen mit stillenden Frauen vorliegen, darf Nespo in der Stillzeit nicht angewendet werden. Wenn eine Nespo-Therapie absolut indiziert ist, muss das Stillen beendet werden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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

Bei der Anwendung von Nespo wurden keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beobachtet.

4.8 Nebenwirkungen

Allgemein

Es wurde über schwerwiegende allergische Reaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktionen, Angioödeme, Dyspnoe, Hautrötungen und Urtikaria in Verbindung mit Darbepoetin alfa berichtet.

Erfahrungen aus klinischen Studien

Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

Die dargelegten Daten aus kontrollierten Studien schlossen 1357 Patienten ein, 766 die Nespo erhielten, und 591 Patienten, die r-HuEPO erhielten. In der Nespo-Gruppe erhielten 83% eine Dialyse und 17 % erhielten keine Dialyse.

Schmerzen an der Einstichstelle, die auf die Behandlung zurückgeführt werden, traten in Studien, in welchen Nespo als subkutane Injektion angewendet wurde, auf. Diese wurden im Vergleich zur r-HuEPO-Anwendung häufiger beobachtet. Die Beschwerden an der Einstichstelle waren im Allgemeinen leicht und von vorübergehender Art und traten überwiegend nach der ersten Injektion auf.

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen, die in kontrollierten klinischen Studien mit der Behandlung mit Nespo in Zusammenhang gebracht wurden, ist folgende:

Systemorganklassen gemäß MedDRA	**Häufigkeit**	**Nebenwirkungen**
Herzerkrankungen	Sehr häufig (≥1/10)	Bluthochdruck
Erkankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig (≥1/100, <1/10)	Rash/Erytheme
Gefäßerkrankungen	Gelegentlich (≥1/1.000, <1/100)	Thromboembolische Ereignisse
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig (≥1/100, <1/10)	Schmerzen an der Einstichstelle

Tumorpatienten

Die Nebenwirkungen wurden basierend auf gepoolten Daten von sieben randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien mit Nespo, die insgesamt 2112 Patienten (Nespo 1200, Placebo 912) umfassten, bestimmt. In diese klinischen Studien wurden Patienten mit soliden Tumoren (d.h. Bronchial-, Mamma-, Kolon-, Ovarialkarzinome) und lymphoiden malignen Erkrankungen (d.h. Lymphome, Multiple Myelome) eingeschlossen.

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen, die in kontrollierten klinischen Studien mit der Behandlung mit Nespo in Zusammenhang gebracht wurden, ist folgende:

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Systemorganklassen gemäß MedDRA	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig (≥1/100, <1/10)	Rash/Erytheme
Gefäßerkrankungen	Häufig (≥1/100, <1/10)	Thromboembolische Ereignisse einschließlich pulmonaler Embolien
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig (≥1/10)	Ödeme
	Häufig (≥1/100, <1/10)	Schmerzen an der Einstichstelle

Erfahrungen nach der Zulassung

Die nachfolgenden Nebenwirkungen wurden während der Anwendung von Nespo nach der Zulassung identifiziert:

- Erythroblastopenie: In Einzelfällen wurde in Verbindung mit einer Nespo-Therapie bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, 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 Nespo-Therapie abgebrochen werden und die Patienten dürfen nicht auf ein anderes rekombinantes Erythropoetin umgestellt werden (siehe Abschnitt 4.4).

- Allergische Reaktionen, einschließlich anaphylaktischer Reaktionen, Angioödeme, Hautrötungen und Urtikaria.

- Krampfanfälle

4.9 Überdosierung

Die therapeutische Breite von Nespo ist sehr groß. Selbst bei sehr hohen Serumspiegeln wurden keine Symptome einer Überdosierung beobachtet.

Im Falle einer Polyglobulie sollte Nespo vorübergehend abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2). Falls klinisch indiziert, kann eine Phlebotomie durchgeführt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antianämikum, ATC Code: B03XA02.

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.

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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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.

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 Dosisbedarfes hatte, wenn es als einzelne Injektion entweder alle drei Wochen, alle zwei Wochen oder einmal wöchentlich verabreicht wurde.

In einer randomisierten, doppelblinden, multinationalen Studie wurde die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit einer alle 3 Wochen erfolgenden Nespo-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 Nespo alle 3 Wochen, die andere Gruppe 2,25 µg/kg Nespo 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 (d.h. bei der ersten Dosisreduktion auf 300 µg in der Gruppe, die Nespo alle 3 Wochen erhielt und auf 1,35 µg/kg in der Gruppe, die eine wöchentliche Dosierung erhielt). In der Gruppe, in der Nespo alle 3 Wochen angewendet wurde, benötigten 72% der Patienten eine Dosisreduktion. In der Gruppe, in der Nespo 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 Nespo 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, wurde 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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

unterschiedliche Thromboseinzidenz und den damit verbundenen Komplikationen zwischen der Kontrollgruppe und der mit ESAs behandelten Gruppe erklären.

Zudem wurde ein systematischer Review von 57 klinischen Studien mit insgesamt 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.

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 Nespo 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 pharmakokinetischen Profile für den Erhebungszeitraum von bis zu einer Woche (168 Stunden) nach einer einzeln angewendeten subkutanen oder intravenösen Dosis wurden untersucht, um die Pharmakokinetik von Darbepoetin alfa bei dialyse- oder nicht-dialysepflichtigen pädiatrischen Patienten (3 bis 16 Jahre) mit chronischer Niereninsuffizienz zu bestimmen. Ein Vergleich mit den pharmakokinetischen Profilen von erwachsenen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, bei denen der gleiche Erhebungszeitraum untersucht wurde, ergab, dass die Pharmakokinetik von Darbepoetin alfa bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz vergleichbar war. Nach intravenöser Anwendung wurde 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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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 bis 8 µg/kg wöchentlich und 3 bis 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 Nespo alle drei Wochen in Kombination mit Chemotherapie behandelt wurden, wurde durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Studie ermöglichen 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 Nespo 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 Knochenmarkfibrose und Milzhypertrophie als auch eine Verbreiterung des EKG-QRS-Komplexes bei Hunden ein, jedoch wurden weder Herzrhythmusstörungen noch Veränderungen des QT-Intervalls beobachtet.

Nespo 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 postnatale Entwicklung. Die Plazentagängigkeit war minimal. Es wurde keine Veränderung der Fertilität festgestellt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumdihydrogenphosphat,
Dinatriumhydrogenphosphat,
Natriumchlorid,
Polysorbat 80,
Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien vorliegen, darf Nespo nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden oder als Infusion zusammen mit anderen Arzneimitteln gegeben werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Arzneimittel nicht länger zugelassen

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).
Nicht einfrieren.
Behältnis in der Umverpackung lagern, um es vor Licht zu schützen.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Eine Packung enthält eine bzw. vier farblose Durchstechflasche(n) aus Glas mit Gummiverschluss mit 15 µg Nespo Injektionslösung in 1 ml (15 µg/ml).

Die Durchstechflaschen sind aus Glas (Glasart I) mit Fluorpolymer überzogenen Gummiverschlüssen hergestellt.

Möglicherweise werden nicht alle Packungsgrößen in den Handel gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nespo ist ein steriles, aber nicht konserviertes Produkt. Es darf nicht mehr als eine Dosis pro Durchstechflasche angewendet werden. Jegliches in der Durchstechflasche verbleibende Arzneimittel muss verworfen werden.

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

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

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Verpackungsmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Mailand
Italien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/01/184/023 (1-er Packung)
EU/1/01/184/024 (4-er Packung)

Arzneimittel nicht länger zugelassen

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Zulassung: 8. Juni 2001
Datum der letzten Verlängerung: 19. Mai 2006

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel- Agentur (EMEA) http://www.emea.europa.eu/ verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nespo 25 Mikrogramm Injektionslösung in einer Durchstechflasche .

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 25 Mikrogramm Darbepoetin alfa in 1 ml (25 µg/ml).

Darbepoetin alfa wird gentechnologisch mit Hilfe von Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-K1) hergestellt.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektionszubereitung) in einer Durchstechflasche.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung der symptomatischen Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten.

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

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

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

Nespo ist gebrauchsfertig in einer Durchstechflasche erhältlich. Hinweise für die Anwendung, Handhabung und Entsorgung siehe Abschnitt 6.6.

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. Nespo 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.

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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

(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 Nespo besteht aus zwei Phasen, der Korrekturphase und der Erhaltungsphase. Die Anleitung erfolgt im Folgenden separat für erwachsene und pädiatrische Patienten. Die Behandlung von pädiatrischen Patienten, die jünger als 1 Jahr sind, wurde nicht untersucht.

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. Bei nicht-dialysepflichtigen Patienten kann Nespo 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 circa 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

In der Erhaltungsphase kann Nespo einmal pro Woche oder einmal alle 2 Wochen angewendet werden. Dialysepatienten, die von einer wöchentlichen Dosierung auf eine Nespo-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 2 Wochen erreicht worden ist, kann Nespo bei nicht-dialysepflichtigen Patienten subkutan auch einmal monatlich angewendet werden. Die Dosis 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 circa 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 sollten engmaschig überwacht werden, um sicherzustellen, dass die niedrigste zugelassene Dosis von Nespo angewandt wird, um die Symptome der Anämie adäquat zu kontrollieren.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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, so dass 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 Nespo-Anwendung umgestellt werden können. Die wöchentliche Anfangsdosis von Nespo (µg/Woche) kann bestimmt werden durch Division der wöchentlichen Gesamtdosis von r-HuEPO (I.E./Woche) durch 200. Die zweiwöchentliche Anfangsdosis von Nespo (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 Nespo umgestellt, sollte die gleiche Applikationsart gewählt werden und der Hämoglobinwert wöchentlich oder alle zwei Wochen kontrolliert werden.

Pädiatrische Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

Korrekturphase

Bei pädiatrischen Patienten ≥ 11 Jahre beträgt die Anfangsdosis bei subkutaner oder intravenöser Anwendung 0,45 µg/kg Körpergewicht als einzelne Injektion einmal pro Woche. Bei nicht-dialysepflichtigen Patienten kann Nespo 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 circa 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.

Eine Anleitung bezüglich der Hämoglobinkorrektur für pädiatrische Patienten im Alter von 1 – 10 Jahren ist nicht verfügbar.

Erhaltungsphase

Bei pädiatrischen Patienten ≥ 11 Jahre kann Nespo in der Erhaltungsphase einmal pro Woche oder einmal alle 2 Wochen angewendet werden. Dialysepatienten, die von einer wöchentlichen Dosierung auf eine Nespo-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 2 Wochen erreicht worden ist, kann Nespo bei nicht-dialysepflichtigen Patienten subkutan auch einmal monatlich angewendet werden. Die Dosis sollte hierbei der doppelten Dosis der zweiwöchentlichen Anwendung entsprechen.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Bei pädiatrischen Patienten im Alter von 1-18 Jahren haben klinische Daten gezeigt, dass pädiatrische Patienten, die r-HuEPO zwei- oder dreimal pro Woche erhalten, auf eine wöchentliche Nespo-Anwendung und solche, die r-HuEPO einmal pro Woche erhalten, auf eine zweiwöchentliche Nespo-Anwendung umgestellt werden können. Die wöchentliche oder zweiwöchentliche Anfangsdosis von Nespo (µg/Woche) bei pädiatrischen Patienten kann durch Division der wöchentlichen Gesamtdosis von r-HuEPO (I.E./Woche) durch 240 bestimmt werden. Wegen individueller Schwankungsmöglichkeiten muss die Einstellung der optimalen therapeutischen Dosis bei jedem Patienten individuell erfolgen. Wird von r-HuEPO auf Nespo 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 circa 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 sollten engmaschig überwacht werden, um sicherzustellen, dass die niedrigste zugelassene Dosis von Nespo angewandt wird, um die Symptome der Anämie adäquat zu kontrollieren.

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, so dass entsprechende Dosisanpassungen zur Erhaltung des gewünschten Hämoglobinwertes durchgeführt werden können.

Behandlung der symptomatischen, chemotherapieinduzierten Anämie bei Tumorpatienten

Nespo 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 Körpergewicht), bei Anwendung einmal alle 3 Wochen. Alternativ kann eine wöchentliche Dosierung von 2,25 µg/kg Körpergewicht angewendet werden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Sofern der Patient nach 9 Wochen ein nur unzureichendes klinisches Ansprechen zeigt (Fatigue, Hämoglobinanstieg), ist eine weitere Therapie möglicherweise nicht wirksam.

Die Behandlung mit Nespo sollte ungefähr 4 Wochen nach Beendigung der Chemotherapie abgesetzt werden.

Wenn das therapeutische Ziel für den einzelnen Patienten erreicht wurde, muss eine Dosisreduktion um 25-50% erfolgen, um sicherzustellen, dass die niedrigste zugelassene Dosis von Nespo angewandt wird, um den Hämoglobinwert in einem Bereich zu halten, in dem die Symptome der Anämie adäquat 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 Nespo muss vorübergehend ausgesetzt werden, falls der Hämoglobinwert 13 g/dl (8,1 mmol/l) übersteigt. Nachdem der Hämoglobinwert auf unter 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.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegenüber Darbepoetin alfa, r-HuEPO oder einem der sonstigen Bestandteile.

Schwer kontrollierbarer Bluthochdruck.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

Der Blutdruck muss bei allen Patienten kontrolliert werden, insbesondere zu Beginn einer Nespo-Therapie. Bleibt der Blutdruck trotz Einleiten geeigneter Maßnahmen schwer kontrollierbar, kann der Hämoglobinwert möglicherweise durch eine Reduktion oder durch Aussetzen der Nespo-Dosis gesenkt werden (siehe Abschnitt 4.2).

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 Nespo-Therapie, sollten unverzüglich die Ursachen hierfür gesucht werden. Ein Mangel an Eisen, Folsäure oder Vitamin B12 reduziert die Wirksamkeit von Wirkstoffen, die die Erythropoese stimulieren 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.

Erythroblastopenien, durch neutralisierende Antikörper gegen Erythropoetin ausgelöst, wurden im Zusammenhang mit rekombinanten erythropoetischen Proteinen, einschließlich Darbepoetin alfa, berichtet. Dies wurde überwiegend bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz berichtet, die

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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 Darbepoetin alfa umgestellt werden (siehe Abschnitt 4.8).

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

Bei Patienten mit Sichelzellanämie oder Epilepsie muss Nespo mit Vorsicht angewendet werden.

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

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 Ereignisse und Shunt-Thrombosen beobachtet, wenn Wirkstoffe, die die Erythropoese stimulieren, angewendet wurden, um einen Zielhämoglobinwert von über 12 g/dl (7,5 mmol/l) zu erreichen.

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.

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

Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

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

Bei Patienten mit chronischem Nierenversagen und klinisch evidenter ischämischer Herzerkrankung oder dekompensierter Herzinsuffizienz muss der Zielhämoglobinwert individuell bestimmt werden. Ein oberer Grenzwert von 12 g/dl (7,5 mmol/l) sollte bei diesen Patienten angestrebt werden, es sei denn, schwere Symptome, wie z.B. Angina pectoris, machen ein anderes Vorgehen notwendig.

Die Serum-Kaliumspiegel müssen während der Nespo-Therapie regelmäßig kontrolliert werden. Nach Nespo-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 Nespo-Anwendung in Betracht gezogen werden, bis sich der Spiegel normalisiert hat.

Tumorpatienten

Auswirkungen auf 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.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

In kontrollierten klinischen Studien zeigte die Anwendung von Nespo und anderen, die Erythropoese stimulierenden Wirkstoffen:

- 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. ESAs 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. ESAs 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 Nespo mit anderen Substanzen hin. Jedoch besteht potentiell die Möglichkeit einer Wechselwirkung mit Arzneimitteln, die stark an Erythrozyten binden, z.B. Ciclosporin und Tacrolimus. Wird Darbepoetin alfa zusammen mit einem dieser Arzneistoffe angewendet, müssen die Blutspiegel dieser Arzneimittel kontrolliert und die Dosis dem steigenden Hämoglobinwert angepasst werden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Für Nespo sind keine klinischen Daten zur Anwendung in der Schwangerschaft verfügbar.

Studien bei Tieren geben keine Hinweise auf eine direkte schädigende Wirkung in Bezug auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung.

Eine Verordnung für Schwangere sollte mit Vorsicht erfolgen.

Da keine klinischen Erfahrungen mit stillenden Frauen vorliegen, darf Nespo in der Stillzeit nicht angewendet werden. Wenn eine Nespo-Therapie absolut indiziert ist, muss das Stillen beendet werden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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

Bei der Anwendung von Nespo wurden keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beobachtet.

4.8 Nebenwirkungen

Allgemein

Es wurde über schwerwiegende allergische Reaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktionen, Angioödeme, Dyspnoe, Hautrötungen und Urtikaria in Verbindung mit Darbepoetin alfa berichtet.

Erfahrungen aus klinischen Studien

Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

Die dargelegten Daten aus kontrollierten Studien schlossen 1357 Patienten ein, 766 die Nespo erhielten, und 591 Patienten, die r-HuEPO erhielten. In der Nespo-Gruppe erhielten 83% eine Dialyse und 17 % erhielten keine Dialyse.

Schmerzen an der Einstichstelle, die auf die Behandlung zurückgeführt werden, traten in Studien, in welchen Nespo als subkutane Injektion angewendet wurde, auf. Diese wurden im Vergleich zur r-HuEPO-Anwendung häufiger beobachtet. Die Beschwerden an der Einstichstelle waren im Allgemeinen leicht und von vorübergehender Art und traten überwiegend nach der ersten Injektion auf.

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen, die in kontrollierten klinischen Studien mit der Behandlung mit Nespo in Zusammenhang gebracht wurden, ist folgende:

Systemorganklassen gemäß MedDRA	**Häufigkeit**	**Nebenwirkungen**
Herzerkrankungen	Sehr häufig (≥1/10)	Bluthochdruck
Erkankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig (≥1/100, <1/10)	Rash/Erytheme
Gefäßerkrankungen	Gelegentlich (≥1/1.000, <1/100)	Thromboembolische Ereignisse
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig (≥1/100, <1/10)	Schmerzen an der Einstichstelle

Tumorpatienten

Die Nebenwirkungen wurden basierend auf gepoolten Daten von sieben randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien mit Nespo, die insgesamt 2112 Patienten (Nespo 1200, Placebo 912) umfassten, bestimmt. In diese klinischen Studien wurden Patienten mit soliden Tumoren (d.h. Bronchial-, Mamma-, Kolon-, Ovarialkarzinome) und lymphoiden malignen Erkrankungen (d.h. Lymphome, Multiple Myelome) eingeschlossen.

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen, die in kontrollierten klinischen Studien mit der Behandlung mit Nespo in Zusammenhang gebracht wurden, ist folgende:

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Systemorganklassen gemäß MedDRA	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig (≥1/100, <1/10)	Rash/Erytheme
Gefäßerkrankungen	Häufig (≥1/100, <1/10)	Thromboembolische Ereignisse einschließlich pulmonaler Embolien
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig (≥1/10)	Ödeme
	Häufig (≥1/100, <1/10)	Schmerzen an der Einstichstelle

Erfahrungen nach der Zulassung

Die nachfolgenden Nebenwirkungen wurden während der Anwendung von Nespo nach der Zulassung identifiziert:

- Erythroblastopenie: In Einzelfällen wurde in Verbindung mit einer Nespo-Therapie bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, 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 Nespo-Therapie abgebrochen werden und die Patienten dürfen nicht auf ein anderes rekombinantes Erythropoetin umgestellt werden (siehe Abschnitt 4.4).

- Allergische Reaktionen, einschließlich anaphylaktischer Reaktionen, Angioödeme, Hautrötungen und Urtikaria.

- Krampfanfälle

4.9 Überdosierung

Die therapeutische Breite von Nespo ist sehr groß. Selbst bei sehr hohen Serumspiegeln wurden keine Symptome einer Überdosierung beobachtet.

Im Falle einer Polyglobulie sollte Nespo vorübergehend abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2). Falls klinisch indiziert, kann eine Phlebotomie durchgeführt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antianämikum, ATC Code: B03XA02.

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.

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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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.

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 Dosisbedarfes hatte, wenn es als einzelne Injektion entweder alle drei Wochen, alle zwei Wochen oder einmal wöchentlich verabreicht wurde.

In einer randomisierten, doppelblinden, multinationalen Studie wurde die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit einer alle 3 Wochen erfolgenden Nespo-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 Nespo alle 3 Wochen, die andere Gruppe 2,25 µg/kg Nespo 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 (d.h. bei der ersten Dosisreduktion auf 300 µg in der Gruppe, die Nespo alle 3 Wochen erhielt und auf 1,35 µg/kg in der Gruppe, die eine wöchentliche Dosierung erhielt). In der Gruppe, in der Nespo alle 3 Wochen angewendet wurde, benötigten 72% der Patienten eine Dosisreduktion. In der Gruppe, in der Nespo 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 Nespo 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, wurde 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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

unterschiedliche Thromboseinzidenz und den damit verbundenen Komplikationen zwischen der Kontrollgruppe und der mit ESAs behandelten Gruppe erklären.

Zudem wurde ein systematischer Review von 57 klinischen Studien mit insgesamt 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.

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 Nespo 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 pharmakokinetischen Profile für den Erhebungszeitraum von bis zu einer Woche (168 Stunden) nach einer einzeln angewendeten subkutanen oder intravenösen Dosis wurden untersucht, um die Pharmakokinetik von Darbepoetin alfa bei dialyse- oder nicht-dialysepflichtigen pädiatrischen Patienten (3 bis 16 Jahre) mit chronischer Niereninsuffizienz zu bestimmen. Ein Vergleich mit den pharmakokinetischen Profilen von erwachsenen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, bei denen der gleiche Erhebungszeitraum untersucht wurde, ergab, dass die Pharmakokinetik von Darbepoetin alfa bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz vergleichbar war. Nach intravenöser Anwendung wurde 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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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 bis 8 µg/kg wöchentlich und 3 bis 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 Nespo alle drei Wochen in Kombination mit Chemotherapie behandelt wurden, wurde durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Studie ermöglichen 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 Nespo 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 Knochenmarkfibrose und Milzhypertrophie als auch eine Verbreiterung des EKG-QRS-Komplexes bei Hunden ein, jedoch wurden weder Herzrhythmusstörungen noch Veränderungen des QT-Intervalls beobachtet.

Nespo 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 postnatale Entwicklung. Die Plazentagängigkeit war minimal. Es wurde keine Veränderung der Fertilität festgestellt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumdihydrogenphosphat,
Dinatriumhydrogenphosphat,
Natriumchlorid,
Polysorbat 80,
Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien vorliegen, darf Nespo nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden oder als Infusion zusammen mit anderen Arzneimitteln gegeben werden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).
Nicht einfrieren.
Behältnis in der Umverpackung lagern, um es vor Licht zu schützen.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Eine Packung enthält eine bzw. vier farblose Durchstechflasche(n) aus Glas mit Gummiverschluss mit 25 µg Nespo Injektionslösung in 1 ml (25 µg/ml).

Die Durchstechflaschen sind aus Glas (Glasart I) mit Fluorpolymer überzogenen Gummiverschlüssen hergestellt.

Möglicherweise werden nicht alle Packungsgrößen in den Handel gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nespo ist ein steriles, aber nicht konserviertes Produkt. Es darf nicht mehr als eine Dosis pro Durchstechflasche angewendet werden. Jegliches in der Durchstechflasche verbleibende Arzneimittel muss verworfen werden.

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

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

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Verpackungsmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Mailand
Italien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/01/184/029 (1-er Packung)
EU/1/01/184/030 (4-er Packung)

Arzneimittel nicht länger zugelassen

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Zulassung: 8. Juni 2001
Datum der letzten Verlängerung: 19. Mai 2006

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel- Agentur (EMEA) http://www.emea.europa.eu/ verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nespo 40 Mikrogramm Injektionslösung in einer Durchstechflasche .

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 40 Mikrogramm Darbepoetin alfa in 1 ml (40 µg/ml).

Darbepoetin alfa wird gentechnologisch mit Hilfe von Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-K1) hergestellt.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektionszubereitung) in einer Durchstechflasche.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung der symptomatischen Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten.

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

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

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

Nespo ist gebrauchsfertig in einer Durchstechflasche erhältlich. Hinweise für die Anwendung, Handhabung und Entsorgung siehe Abschnitt 6.6.

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. Nespo 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.

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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

(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 Nespo besteht aus zwei Phasen, der Korrekturphase und der Erhaltungsphase. Die Anleitung erfolgt im Folgenden separat für erwachsene und pädiatrische Patienten. Die Behandlung von pädiatrischen Patienten, die jünger als 1 Jahr sind, wurde nicht untersucht.

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. Bei nicht-dialysepflichtigen Patienten kann Nespo 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 circa 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

In der Erhaltungsphase kann Nespo einmal pro Woche oder einmal alle 2 Wochen angewendet werden. Dialysepatienten, die von einer wöchentlichen Dosierung auf eine Nespo-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 2 Wochen erreicht worden ist, kann Nespo bei nicht-dialysepflichtigen Patienten subkutan auch einmal monatlich angewendet werden. Die Dosis 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 circa 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 sollten engmaschig überwacht werden, um sicherzustellen, dass die niedrigste zugelassene Dosis von Nespo angewandt wird, um die Symptome der Anämie adäquat zu kontrollieren.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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, so dass 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 Nespo-Anwendung umgestellt werden können. Die wöchentliche Anfangsdosis von Nespo (µg/Woche) kann bestimmt werden durch Division der wöchentlichen Gesamtdosis von r-HuEPO (I.E./Woche) durch 200. Die zweiwöchentliche Anfangsdosis von Nespo (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 Nespo umgestellt, sollte die gleiche Applikationsart gewählt werden und der Hämoglobinwert wöchentlich oder alle zwei Wochen kontrolliert werden.

Pädiatrische Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

Korrekturphase

Bei pädiatrischen Patienten ≥ 11 Jahre beträgt die Anfangsdosis bei subkutaner oder intravenöser Anwendung 0,45 µg/kg Körpergewicht als einzelne Injektion einmal pro Woche. Bei nicht-dialysepflichtigen Patienten kann Nespo 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 circa 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.

Eine Anleitung bezüglich der Hämoglobinkorrektur für pädiatrische Patienten im Alter von 1 – 10 Jahren ist nicht verfügbar.

Erhaltungsphase

Bei pädiatrischen Patienten ≥ 11 Jahre kann Nespo in der Erhaltungsphase einmal pro Woche oder einmal alle 2 Wochen angewendet werden. Dialysepatienten, die von einer wöchentlichen Dosierung auf eine Nespo-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 2 Wochen erreicht worden ist, kann Nespo bei nicht-dialysepflichtigen Patienten subkutan auch einmal monatlich angewendet werden. Die Dosis sollte hierbei der doppelten Dosis der zweiwöchentlichen Anwendung entsprechen.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Bei pädiatrischen Patienten im Alter von 1-18 Jahren haben klinische Daten gezeigt, dass pädiatrische Patienten, die r-HuEPO zwei- oder dreimal pro Woche erhalten, auf eine wöchentliche Nespo-Anwendung und solche, die r-HuEPO einmal pro Woche erhalten, auf eine zweiwöchentliche Nespo-Anwendung umgestellt werden können. Die wöchentliche oder zweiwöchentliche Anfangsdosis von Nespo (µg/Woche) bei pädiatrischen Patienten kann durch Division der wöchentlichen Gesamtdosis von r-HuEPO (I.E./Woche) durch 240 bestimmt werden. Wegen individueller Schwankungsmöglichkeiten muss die Einstellung der optimalen therapeutischen Dosis bei jedem Patienten individuell erfolgen. Wird von r-HuEPO auf Nespo 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 circa 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 sollten engmaschig überwacht werden, um sicherzustellen, dass die niedrigste zugelassene Dosis von Nespo angewandt wird, um die Symptome der Anämie adäquat zu kontrollieren.

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, so dass entsprechende Dosisanpassungen zur Erhaltung des gewünschten Hämoglobinwertes durchgeführt werden können.

Behandlung der symptomatischen, chemotherapieinduzierten Anämie bei Tumorpatienten

Nespo 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 Körpergewicht), bei Anwendung einmal alle 3 Wochen. Alternativ kann eine wöchentliche Dosierung von 2,25 µg/kg Körpergewicht angewendet werden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Sofern der Patient nach 9 Wochen ein nur unzureichendes klinisches Ansprechen zeigt (Fatigue, Hämoglobinanstieg), ist eine weitere Therapie möglicherweise nicht wirksam.

Die Behandlung mit Nespo sollte ungefähr 4 Wochen nach Beendigung der Chemotherapie abgesetzt werden.

Wenn das therapeutische Ziel für den einzelnen Patienten erreicht wurde, muss eine Dosisreduktion um 25-50% erfolgen, um sicherzustellen, dass die niedrigste zugelassene Dosis von Nespo angewandt wird, um den Hämoglobinwert in einem Bereich zu halten, in dem die Symptome der Anämie adäquat 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 Nespo muss vorübergehend ausgesetzt werden, falls der Hämoglobinwert 13 g/dl (8,1 mmol/l) übersteigt. Nachdem der Hämoglobinwert auf unter 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.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegenüber Darbepoetin alfa, r-HuEPO oder einem der sonstigen Bestandteile.

Schwer kontrollierbarer Bluthochdruck.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

Der Blutdruck muss bei allen Patienten kontrolliert werden, insbesondere zu Beginn einer Nespo-Therapie. Bleibt der Blutdruck trotz Einleiten geeigneter Maßnahmen schwer kontrollierbar, kann der Hämoglobinwert möglicherweise durch eine Reduktion oder durch Aussetzen der Nespo-Dosis gesenkt werden (siehe Abschnitt 4.2).

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 Nespo-Therapie, sollten unverzüglich die Ursachen hierfür gesucht werden. Ein Mangel an Eisen, Folsäure oder Vitamin B12 reduziert die Wirksamkeit von Wirkstoffen, die die Erythropoese stimulieren 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.

Erythroblastopenien, durch neutralisierende Antikörper gegen Erythropoetin ausgelöst, wurden im Zusammenhang mit rekombinanten erythropoetischen Proteinen, einschließlich Darbepoetin alfa, berichtet. Dies wurde überwiegend bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz berichtet, die

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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 Darbepoetin alfa umgestellt werden (siehe Abschnitt 4.8).

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

Bei Patienten mit Sichelzellanämie oder Epilepsie muss Nespo mit Vorsicht angewendet werden.

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

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 Ereignisse und Shunt-Thrombosen beobachtet, wenn Wirkstoffe, die die Erythropoese stimulieren, angewendet wurden, um einen Zielhämoglobinwert von über 12 g/dl (7,5 mmol/l) zu erreichen.

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.

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

Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

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

Bei Patienten mit chronischem Nierenversagen und klinisch evidenter ischämischer Herzerkrankung oder dekompensierter Herzinsuffizienz muss der Zielhämoglobinwert individuell bestimmt werden. Ein oberer Grenzwert von 12 g/dl (7,5 mmol/l) sollte bei diesen Patienten angestrebt werden, es sei denn, schwere Symptome, wie z.B. Angina pectoris, machen ein anderes Vorgehen notwendig.

Die Serum-Kaliumspiegel müssen während der Nespo-Therapie regelmäßig kontrolliert werden. Nach Nespo-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 Nespo-Anwendung in Betracht gezogen werden, bis sich der Spiegel normalisiert hat.

Tumorpatienten

Auswirkungen auf 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.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

In kontrollierten klinischen Studien zeigte die Anwendung von Nespo und anderen, die Erythropoese stimulierenden Wirkstoffen:

- 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. ESAs 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. ESAs 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 Nespo mit anderen Substanzen hin. Jedoch besteht potentiell die Möglichkeit einer Wechselwirkung mit Arzneimitteln, die stark an Erythrozyten binden, z.B. Ciclosporin und Tacrolimus. Wird Darbepoetin alfa zusammen mit einem dieser Arzneistoffe angewendet, müssen die Blutspiegel dieser Arzneimittel kontrolliert und die Dosis dem steigenden Hämoglobinwert angepasst werden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Für Nespo sind keine klinischen Daten zur Anwendung in der Schwangerschaft verfügbar.

Studien bei Tieren geben keine Hinweise auf eine direkte schädigende Wirkung in Bezug auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung.

Eine Verordnung für Schwangere sollte mit Vorsicht erfolgen.

Da keine klinischen Erfahrungen mit stillenden Frauen vorliegen, darf Nespo in der Stillzeit nicht angewendet werden. Wenn eine Nespo-Therapie absolut indiziert ist, muss das Stillen beendet werden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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

Bei der Anwendung von Nespo wurden keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beobachtet.

4.8 Nebenwirkungen

Allgemein

Es wurde über schwerwiegende allergische Reaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktionen, Angioödeme, Dyspnoe, Hautrötungen und Urtikaria in Verbindung mit Darbepoetin alfa berichtet.

Erfahrungen aus klinischen Studien

Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

Die dargelegten Daten aus kontrollierten Studien schlossen 1357 Patienten ein, 766 die Nespo erhielten, und 591 Patienten, die r-HuEPO erhielten. In der Nespo-Gruppe erhielten 83% eine Dialyse und 17 % erhielten keine Dialyse.

Schmerzen an der Einstichstelle, die auf die Behandlung zurückgeführt werden, traten in Studien, in welchen Nespo als subkutane Injektion angewendet wurde, auf. Diese wurden im Vergleich zur r-HuEPO-Anwendung häufiger beobachtet. Die Beschwerden an der Einstichstelle waren im Allgemeinen leicht und von vorübergehender Art und traten überwiegend nach der ersten Injektion auf.

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen, die in kontrollierten klinischen Studien mit der Behandlung mit Nespo in Zusammenhang gebracht wurden, ist folgende:

Systemorganklassen gemäß MedDRA	**Häufigkeit**	**Nebenwirkungen**
Herzerkrankungen	Sehr häufig (≥1/10)	Bluthochdruck
Erkankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig (≥1/100, <1/10)	Rash/Erytheme
Gefäßerkrankungen	Gelegentlich (≥1/1.000, <1/100)	Thromboembolische Ereignisse
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig (≥1/100, <1/10)	Schmerzen an der Einstichstelle

Tumorpatienten

Die Nebenwirkungen wurden basierend auf gepoolten Daten von sieben randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien mit Nespo, die insgesamt 2112 Patienten (Nespo 1200, Placebo 912) umfassten, bestimmt. In diese klinischen Studien wurden Patienten mit soliden Tumoren (d.h. Bronchial-, Mamma-, Kolon-, Ovarialkarzinome) und lymphoiden malignen Erkrankungen (d.h. Lymphome, Multiple Myelome) eingeschlossen.

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen, die in kontrollierten klinischen Studien mit der Behandlung mit Nespo in Zusammenhang gebracht wurden, ist folgende:

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Systemorganklassen gemäß MedDRA	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig (≥1/100, <1/10)	Rash/Erytheme
Gefäßerkrankungen	Häufig (≥1/100, <1/10)	Thromboembolische Ereignisse einschließlich pulmonaler Embolien
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig (≥1/10)	Ödeme
	Häufig (≥1/100, <1/10)	Schmerzen an der Einstichstelle

Erfahrungen nach der Zulassung

Die nachfolgenden Nebenwirkungen wurden während der Anwendung von Nespo nach der Zulassung identifiziert:

- Erythroblastopenie: In Einzelfällen wurde in Verbindung mit einer Nespo-Therapie bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, 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 Nespo-Therapie abgebrochen werden und die Patienten dürfen nicht auf ein anderes rekombinantes Erythropoetin umgestellt werden (siehe Abschnitt 4.4).

- Allergische Reaktionen, einschließlich anaphylaktischer Reaktionen, Angioödeme, Hautrötungen und Urtikaria.

- Krampfanfälle

4.9 Überdosierung

Die therapeutische Breite von Nespo ist sehr groß. Selbst bei sehr hohen Serumspiegeln wurden keine Symptome einer Überdosierung beobachtet.

Im Falle einer Polyglobulie sollte Nespo vorübergehend abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2). Falls klinisch indiziert, kann eine Phlebotomie durchgeführt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antianämikum, ATC Code: B03XA02.

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.

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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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.

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 Dosisbedarfes hatte, wenn es als einzelne Injektion entweder alle drei Wochen, alle zwei Wochen oder einmal wöchentlich verabreicht wurde.

In einer randomisierten, doppelblinden, multinationalen Studie wurde die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit einer alle 3 Wochen erfolgenden Nespo-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 Nespo alle 3 Wochen, die andere Gruppe 2,25 µg/kg Nespo 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 (d.h. bei der ersten Dosisreduktion auf 300 µg in der Gruppe, die Nespo alle 3 Wochen erhielt und auf 1,35 µg/kg in der Gruppe, die eine wöchentliche Dosierung erhielt). In der Gruppe, in der Nespo alle 3 Wochen angewendet wurde, benötigten 72% der Patienten eine Dosisreduktion. In der Gruppe, in der Nespo 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 Nespo 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, wurde 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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

unterschiedliche Thromboseinzidenz und den damit verbundenen Komplikationen zwischen der Kontrollgruppe und der mit ESAs behandelten Gruppe erklären.

Zudem wurde ein systematischer Review von 57 klinischen Studien mit insgesamt 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.

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 Nespo 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 pharmakokinetischen Profile für den Erhebungszeitraum von bis zu einer Woche (168 Stunden) nach einer einzeln angewendeten subkutanen oder intravenösen Dosis wurden untersucht, um die Pharmakokinetik von Darbepoetin alfa bei dialyse- oder nicht-dialysepflichtigen pädiatrischen Patienten (3 bis 16 Jahre) mit chronischer Niereninsuffizienz zu bestimmen. Ein Vergleich mit den pharmakokinetischen Profilen von erwachsenen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, bei denen der gleiche Erhebungszeitraum untersucht wurde, ergab, dass die Pharmakokinetik von Darbepoetin alfa bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz vergleichbar war. Nach intravenöser Anwendung wurde 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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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 bis 8 µg/kg wöchentlich und 3 bis 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 Nespo alle drei Wochen in Kombination mit Chemotherapie behandelt wurden, wurde durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Studie ermöglichen 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 Nespo 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 Knochenmarkfibrose und Milzhypertrophie als auch eine Verbreiterung des EKG-QRS-Komplexes bei Hunden ein, jedoch wurden weder Herzrhythmusstörungen noch Veränderungen des QT-Intervalls beobachtet.

Nespo 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 postnatale Entwicklung. Die Plazentagängigkeit war minimal. Es wurde keine Veränderung der Fertilität festgestellt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumdihydrogenphosphat,
Dinatriumhydrogenphosphat,
Natriumchlorid,
Polysorbat 80,
Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien vorliegen, darf Nespo nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden oder als Infusion zusammen mit anderen Arzneimitteln gegeben werden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).
Nicht einfrieren.
Behältnis in der Umverpackung lagern, um es vor Licht zu schützen.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Eine Packung enthält eine bzw. vier farblose Durchstechflasche(n) aus Glas mit Gummiverschluss mit 40 µg Nespo Injektionslösung in 1 ml (40 µg/ml).

Die Durchstechflaschen sind aus Glas (Glasart I) mit Fluorpolymer überzogenen Gummiverschlüssen hergestellt.

Möglicherweise werden nicht alle Packungsgrößen in den Handel gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nespo ist ein steriles, aber nicht konserviertes Produkt. Es darf nicht mehr als eine Dosis pro Durchstechflasche angewendet werden. Jegliches in der Durchstechflasche verbleibende Arzneimittel muss verworfen werden.

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

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

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Verpackungsmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Mailand
Italien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/01/184/045 (1-er Packung)
EU/1/01/184/057 (4-er Packung)

Arzneimittel nicht länger zugelassen

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Zulassung: 8. Juni 2001
Datum der letzten Verlängerung: 19. Mai 2006

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel- Agentur (EMEA) http://www.emea.europa.eu/ verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nespo 60 Mikrogramm Injektionslösung in einer Durchstechflasche .

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 60 Mikrogramm Darbepoetin alfa in 1 ml (60 µg/ml).

Darbepoetin alfa wird gentechnologisch mit Hilfe von Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-K1) hergestellt.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektionszubereitung) in einer Durchstechflasche.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung der symptomatischen Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten.

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

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

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

Nespo ist gebrauchsfertig in einer Durchstechflasche erhältlich. Hinweise für die Anwendung, Handhabung und Entsorgung siehe Abschnitt 6.6.

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. Nespo 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.

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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

(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 Nespo besteht aus zwei Phasen, der Korrekturphase und der Erhaltungsphase. Die Anleitung erfolgt im Folgenden separat für erwachsene und pädiatrische Patienten. Die Behandlung von pädiatrischen Patienten, die jünger als 1 Jahr sind, wurde nicht untersucht.

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. Bei nicht-dialysepflichtigen Patienten kann Nespo 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 circa 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

In der Erhaltungsphase kann Nespo einmal pro Woche oder einmal alle 2 Wochen angewendet werden. Dialysepatienten, die von einer wöchentlichen Dosierung auf eine Nespo-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 2 Wochen erreicht worden ist, kann Nespo bei nicht-dialysepflichtigen Patienten subkutan auch einmal monatlich angewendet werden. Die Dosis 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 circa 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 sollten engmaschig überwacht werden, um sicherzustellen, dass die niedrigste zugelassene Dosis von Nespo angewandt wird, um die Symptome der Anämie adäquat zu kontrollieren.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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, so dass 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 Nespo-Anwendung umgestellt werden können. Die wöchentliche Anfangsdosis von Nespo (µg/Woche) kann bestimmt werden durch Division der wöchentlichen Gesamtdosis von r-HuEPO (I.E./Woche) durch 200. Die zweiwöchentliche Anfangsdosis von Nespo (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 Nespo umgestellt, sollte die gleiche Applikationsart gewählt werden und der Hämoglobinwert wöchentlich oder alle zwei Wochen kontrolliert werden.

Pädiatrische Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

Korrekturphase

Bei pädiatrischen Patienten ≥ 11 Jahre beträgt die Anfangsdosis bei subkutaner oder intravenöser Anwendung 0,45 µg/kg Körpergewicht als einzelne Injektion einmal pro Woche. Bei nicht-dialysepflichtigen Patienten kann Nespo 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 circa 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.

Eine Anleitung bezüglich der Hämoglobinkorrektur für pädiatrische Patienten im Alter von 1 – 10 Jahren ist nicht verfügbar.

Erhaltungsphase

Bei pädiatrischen Patienten ≥ 11 Jahre kann Nespo in der Erhaltungsphase einmal pro Woche oder einmal alle 2 Wochen angewendet werden. Dialysepatienten, die von einer wöchentlichen Dosierung auf eine Nespo-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 2 Wochen erreicht worden ist, kann Nespo bei nicht-dialysepflichtigen Patienten subkutan auch einmal monatlich angewendet werden. Die Dosis sollte hierbei der doppelten Dosis der zweiwöchentlichen Anwendung entsprechen.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Bei pädiatrischen Patienten im Alter von 1-18 Jahren haben klinische Daten gezeigt, dass pädiatrische Patienten, die r-HuEPO zwei- oder dreimal pro Woche erhalten, auf eine wöchentliche Nespo-Anwendung und solche, die r-HuEPO einmal pro Woche erhalten, auf eine zweiwöchentliche Nespo-Anwendung umgestellt werden können. Die wöchentliche oder zweiwöchentliche Anfangsdosis von Nespo (µg/Woche) bei pädiatrischen Patienten kann durch Division der wöchentlichen Gesamtdosis von r-HuEPO (I.E./Woche) durch 240 bestimmt werden. Wegen individueller Schwankungsmöglichkeiten muss die Einstellung der optimalen therapeutischen Dosis bei jedem Patienten individuell erfolgen. Wird von r-HuEPO auf Nespo 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 circa 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 sollten engmaschig überwacht werden, um sicherzustellen, dass die niedrigste zugelassene Dosis von Nespo angewandt wird, um die Symptome der Anämie adäquat zu kontrollieren.

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, so dass entsprechende Dosisanpassungen zur Erhaltung des gewünschten Hämoglobinwertes durchgeführt werden können.

Behandlung der symptomatischen, chemotherapieinduzierten Anämie bei Tumorpatienten

Nespo 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 Körpergewicht), bei Anwendung einmal alle 3 Wochen. Alternativ kann eine wöchentliche Dosierung von 2,25 µg/kg Körpergewicht angewendet werden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Sofern der Patient nach 9 Wochen ein nur unzureichendes klinisches Ansprechen zeigt (Fatigue, Hämoglobinanstieg), ist eine weitere Therapie möglicherweise nicht wirksam.

Die Behandlung mit Nespo sollte ungefähr 4 Wochen nach Beendigung der Chemotherapie abgesetzt werden.

Wenn das therapeutische Ziel für den einzelnen Patienten erreicht wurde, muss eine Dosisreduktion um 25-50% erfolgen, um sicherzustellen, dass die niedrigste zugelassene Dosis von Nespo angewandt wird, um den Hämoglobinwert in einem Bereich zu halten, in dem die Symptome der Anämie adäquat 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 Nespo muss vorübergehend ausgesetzt werden, falls der Hämoglobinwert 13 g/dl (8,1 mmol/l) übersteigt. Nachdem der Hämoglobinwert auf unter 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.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegenüber Darbepoetin alfa, r-HuEPO oder einem der sonstigen Bestandteile.

Schwer kontrollierbarer Bluthochdruck.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

Der Blutdruck muss bei allen Patienten kontrolliert werden, insbesondere zu Beginn einer Nespo-Therapie. Bleibt der Blutdruck trotz Einleiten geeigneter Maßnahmen schwer kontrollierbar, kann der Hämoglobinwert möglicherweise durch eine Reduktion oder durch Aussetzen der Nespo-Dosis gesenkt werden (siehe Abschnitt 4.2).

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 Nespo-Therapie, sollten unverzüglich die Ursachen hierfür gesucht werden. Ein Mangel an Eisen, Folsäure oder Vitamin B12 reduziert die Wirksamkeit von Wirkstoffen, die die Erythropoese stimulieren 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.

Erythroblastopenien, durch neutralisierende Antikörper gegen Erythropoetin ausgelöst, wurden im Zusammenhang mit rekombinanten erythropoetischen Proteinen, einschließlich Darbepoetin alfa, berichtet. Dies wurde überwiegend bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz berichtet, die

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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 Darbepoetin alfa umgestellt werden (siehe Abschnitt 4.8).

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

Bei Patienten mit Sichelzellanämie oder Epilepsie muss Nespo mit Vorsicht angewendet werden.

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

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 Ereignisse und Shunt-Thrombosen beobachtet, wenn Wirkstoffe, die die Erythropoese stimulieren, angewendet wurden, um einen Zielhämoglobinwert von über 12 g/dl (7,5 mmol/l) zu erreichen.

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.

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

Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

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

Bei Patienten mit chronischem Nierenversagen und klinisch evidenter ischämischer Herzerkrankung oder dekompensierter Herzinsuffizienz muss der Zielhämoglobinwert individuell bestimmt werden. Ein oberer Grenzwert von 12 g/dl (7,5 mmol/l) sollte bei diesen Patienten angestrebt werden, es sei denn, schwere Symptome, wie z.B. Angina pectoris, machen ein anderes Vorgehen notwendig.

Die Serum-Kaliumspiegel müssen während der Nespo-Therapie regelmäßig kontrolliert werden. Nach Nespo-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 Nespo-Anwendung in Betracht gezogen werden, bis sich der Spiegel normalisiert hat.

Tumorpatienten

Auswirkungen auf 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.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

In kontrollierten klinischen Studien zeigte die Anwendung von Nespo und anderen, die Erythropoese stimulierenden Wirkstoffen:

- 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. ESAs 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. ESAs 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 Nespo mit anderen Substanzen hin. Jedoch besteht potentiell die Möglichkeit einer Wechselwirkung mit Arzneimitteln, die stark an Erythrozyten binden, z.B. Ciclosporin und Tacrolimus. Wird Darbepoetin alfa zusammen mit einem dieser Arzneistoffe angewendet, müssen die Blutspiegel dieser Arzneimittel kontrolliert und die Dosis dem steigenden Hämoglobinwert angepasst werden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Für Nespo sind keine klinischen Daten zur Anwendung in der Schwangerschaft verfügbar.

Studien bei Tieren geben keine Hinweise auf eine direkte schädigende Wirkung in Bezug auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung.

Eine Verordnung für Schwangere sollte mit Vorsicht erfolgen.

Da keine klinischen Erfahrungen mit stillenden Frauen vorliegen, darf Nespo in der Stillzeit nicht angewendet werden. Wenn eine Nespo-Therapie absolut indiziert ist, muss das Stillen beendet werden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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

Bei der Anwendung von Nespo wurden keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beobachtet.

4.8 Nebenwirkungen

Allgemein

Es wurde über schwerwiegende allergische Reaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktionen, Angioödeme, Dyspnoe, Hautrötungen und Urtikaria in Verbindung mit Darbepoetin alfa berichtet.

Erfahrungen aus klinischen Studien

Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

Die dargelegten Daten aus kontrollierten Studien schlossen 1357 Patienten ein, 766 die Nespo erhielten, und 591 Patienten, die r-HuEPO erhielten. In der Nespo-Gruppe erhielten 83% eine Dialyse und 17 % erhielten keine Dialyse.

Schmerzen an der Einstichstelle, die auf die Behandlung zurückgeführt werden, traten in Studien, in welchen Nespo als subkutane Injektion angewendet wurde, auf. Diese wurden im Vergleich zur r-HuEPO-Anwendung häufiger beobachtet. Die Beschwerden an der Einstichstelle waren im Allgemeinen leicht und von vorübergehender Art und traten überwiegend nach der ersten Injektion auf.

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen, die in kontrollierten klinischen Studien mit der Behandlung mit Nespo in Zusammenhang gebracht wurden, ist folgende:

Systemorganklassen gemäß MedDRA	**Häufigkeit**	**Nebenwirkungen**
Herzerkrankungen	Sehr häufig (≥1/10)	Bluthochdruck
Erkankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig (≥1/100, <1/10)	Rash/Erytheme
Gefäßerkrankungen	Gelegentlich (≥1/1.000, <1/100)	Thromboembolische Ereignisse
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig (≥1/100, <1/10)	Schmerzen an der Einstichstelle

Tumorpatienten

Die Nebenwirkungen wurden basierend auf gepoolten Daten von sieben randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien mit Nespo, die insgesamt 2112 Patienten (Nespo 1200, Placebo 912) umfassten, bestimmt. In diese klinischen Studien wurden Patienten mit soliden Tumoren (d.h. Bronchial-, Mamma-, Kolon-, Ovarialkarzinome) und lymphoiden malignen Erkrankungen (d.h. Lymphome, Multiple Myelome) eingeschlossen.

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen, die in kontrollierten klinischen Studien mit der Behandlung mit Nespo in Zusammenhang gebracht wurden, ist folgende:

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Systemorganklassen gemäß MedDRA	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig (≥1/100, <1/10)	Rash/Erytheme
Gefäßerkrankungen	Häufig (≥1/100, <1/10)	Thromboembolische Ereignisse einschließlich pulmonaler Embolien
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig (≥1/10)	Ödeme
	Häufig (≥1/100, <1/10)	Schmerzen an der Einstichstelle

Erfahrungen nach der Zulassung

Die nachfolgenden Nebenwirkungen wurden während der Anwendung von Nespo nach der Zulassung identifiziert:

- Erythroblastopenie: In Einzelfällen wurde in Verbindung mit einer Nespo-Therapie bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, 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 Nespo-Therapie abgebrochen werden und die Patienten dürfen nicht auf ein anderes rekombinantes Erythropoetin umgestellt werden (siehe Abschnitt 4.4).

- Allergische Reaktionen, einschließlich anaphylaktischer Reaktionen, Angioödeme, Hautrötungen und Urtikaria.

- Krampfanfälle

4.9 Überdosierung

Die therapeutische Breite von Nespo ist sehr groß. Selbst bei sehr hohen Serumspiegeln wurden keine Symptome einer Überdosierung beobachtet.

Im Falle einer Polyglobulie sollte Nespo vorübergehend abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2). Falls klinisch indiziert, kann eine Phlebotomie durchgeführt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antianämikum, ATC Code: B03XA02.

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.

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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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.

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 Dosisbedarfes hatte, wenn es als einzelne Injektion entweder alle drei Wochen, alle zwei Wochen oder einmal wöchentlich verabreicht wurde.

In einer randomisierten, doppelblinden, multinationalen Studie wurde die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit einer alle 3 Wochen erfolgenden Nespo-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 Nespo alle 3 Wochen, die andere Gruppe 2,25 µg/kg Nespo 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 (d.h. bei der ersten Dosisreduktion auf 300 µg in der Gruppe, die Nespo alle 3 Wochen erhielt und auf 1,35 µg/kg in der Gruppe, die eine wöchentliche Dosierung erhielt). In der Gruppe, in der Nespo alle 3 Wochen angewendet wurde, benötigten 72% der Patienten eine Dosisreduktion. In der Gruppe, in der Nespo 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 Nespo 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, wurde 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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

unterschiedliche Thromboseinzidenz und den damit verbundenen Komplikationen zwischen der Kontrollgruppe und der mit ESAs behandelten Gruppe erklären.

Zudem wurde ein systematischer Review von 57 klinischen Studien mit insgesamt 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.

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 Nespo 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 pharmakokinetischen Profile für den Erhebungszeitraum von bis zu einer Woche (168 Stunden) nach einer einzeln angewendeten subkutanen oder intravenösen Dosis wurden untersucht, um die Pharmakokinetik von Darbepoetin alfa bei dialyse- oder nicht-dialysepflichtigen pädiatrischen Patienten (3 bis 16 Jahre) mit chronischer Niereninsuffizienz zu bestimmen. Ein Vergleich mit den pharmakokinetischen Profilen von erwachsenen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, bei denen der gleiche Erhebungszeitraum untersucht wurde, ergab, dass die Pharmakokinetik von Darbepoetin alfa bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz vergleichbar war. Nach intravenöser Anwendung wurde 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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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 bis 8 µg/kg wöchentlich und 3 bis 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 Nespo alle drei Wochen in Kombination mit Chemotherapie behandelt wurden, wurde durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Studie ermöglichen 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 Nespo 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 Knochenmarkfibrose und Milzhypertrophie als auch eine Verbreiterung des EKG-QRS-Komplexes bei Hunden ein, jedoch wurden weder Herzrhythmusstörungen noch Veränderungen des QT-Intervalls beobachtet.

Nespo 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 postnatale Entwicklung. Die Plazentagängigkeit war minimal. Es wurde keine Veränderung der Fertilität festgestellt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumdihydrogenphosphat,
Dinatriumhydrogenphosphat,
Natriumchlorid,
Polysorbat 80,
Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien vorliegen, darf Nespo nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden oder als Infusion zusammen mit anderen Arzneimitteln gegeben werden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).
Nicht einfrieren.
Behältnis in der Umverpackung lagern, um es vor Licht zu schützen.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Eine Packung enthält eine bzw. vier farblose Durchstechflasche(n) aus Glas mit Gummiverschluss mit 60 µg Nespo Injektionslösung in 1 ml (60 µg/ml).

Die Durchstechflaschen sind aus Glas (Glasart I) mit Fluorpolymer überzogenen Gummiverschlüssen hergestellt.

Möglicherweise werden nicht alle Packungsgrößen in den Handel gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nespo ist ein steriles, aber nicht konserviertes Produkt. Es darf nicht mehr als eine Dosis pro Durchstechflasche angewendet werden. Jegliches in der Durchstechflasche verbleibende Arzneimittel muss verworfen werden.

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

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

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Verpackungsmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Mailand
Italien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/01/184/046 (1-er Packung)
EU/1/01/184/058 (4-er Packung)

Arzneimittel nicht länger zugelassen

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Zulassung: 8. Juni 2001
Datum der letzten Verlängerung: 19. Mai 2006

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel- Agentur (EMEA) http://www.emea.europa.eu/ verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nespo 10 Mikrogramm Injektionslösung in einem vorgefüllten Injektor.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder vorgefüllte Injektor 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.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektionszubereitung) in einem vorgefüllten Injektor (SureClick).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung der symptomatischen Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten.

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

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

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

Nespo (SureClick) ist gebrauchsfertig in einem vorgefüllten Injektor erhältlich. Nespo Injektionslösung in einem vorgefüllten Injektor darf nur subkutan angewendet werden. Hinweise für die Anwendung, Handhabung und Entsorgung siehe Abschnitt 6.6.

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. Nespo 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.

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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

(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 Nespo besteht aus zwei Phasen, der Korrekturphase und der Erhaltungsphase. Die Anleitung erfolgt im Folgenden separat für erwachsene und pädiatrische Patienten. Die Behandlung von pädiatrischen Patienten, die jünger als 1 Jahr sind, wurde nicht untersucht.

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. Bei nicht-dialysepflichtigen Patienten kann Nespo 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 circa 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

In der Erhaltungsphase kann Nespo einmal pro Woche oder einmal alle 2 Wochen angewendet werden. Dialysepatienten, die von einer wöchentlichen Dosierung auf eine Nespo-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 2 Wochen erreicht worden ist, kann Nespo bei nicht-dialysepflichtigen Patienten subkutan auch einmal monatlich angewendet werden. Die Dosis 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 circa 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 sollten engmaschig überwacht werden, um sicherzustellen, dass die niedrigste zugelassene Dosis von Nespo angewandt wird, um die Symptome der Anämie adäquat zu kontrollieren.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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, so dass 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 Nespo-Anwendung umgestellt werden können. Die wöchentliche Anfangsdosis von Nespo (µg/Woche) kann bestimmt werden durch Division der wöchentlichen Gesamtdosis von r-HuEPO (I.E./Woche) durch 200. Die zweiwöchentliche Anfangsdosis von Nespo (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 Nespo umgestellt, sollte die gleiche Applikationsart gewählt werden und der Hämoglobinwert wöchentlich oder alle zwei Wochen kontrolliert werden.

Pädiatrische Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

Korrekturphase

Bei pädiatrischen Patienten ≥ 11 Jahre beträgt die Anfangsdosis bei subkutaner oder intravenöser Anwendung 0,45 µg/kg Körpergewicht als einzelne Injektion einmal pro Woche. Bei nicht-dialysepflichtigen Patienten kann Nespo 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 circa 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.

Eine Anleitung bezüglich der Hämoglobinkorrektur für pädiatrische Patienten im Alter von 1 – 10 Jahren ist nicht verfügbar.

Erhaltungsphase

Bei pädiatrischen Patienten ≥ 11 Jahre kann Nespo in der Erhaltungsphase einmal pro Woche oder einmal alle 2 Wochen angewendet werden. Dialysepatienten, die von einer wöchentlichen Dosierung auf eine Nespo-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 2 Wochen erreicht worden ist, kann Nespo bei nicht-dialysepflichtigen Patienten subkutan auch einmal monatlich angewendet werden. Die Dosis sollte hierbei der doppelten Dosis der zweiwöchentlichen Anwendung entsprechen.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Bei pädiatrischen Patienten im Alter von 1-18 Jahren haben klinische Daten gezeigt, dass pädiatrische Patienten, die r-HuEPO zwei- oder dreimal pro Woche erhalten, auf eine wöchentliche Nespo-Anwendung und solche, die r-HuEPO einmal pro Woche erhalten, auf eine zweiwöchentliche Nespo-Anwendung umgestellt werden können. Die wöchentliche oder zweiwöchentliche Anfangsdosis von Nespo (µg/Woche) bei pädiatrischen Patienten kann durch Division der wöchentlichen Gesamtdosis von r-HuEPO (I.E./Woche) durch 240 bestimmt werden. Wegen individueller Schwankungsmöglichkeiten muss die Einstellung der optimalen therapeutischen Dosis bei jedem Patienten individuell erfolgen. Wird von r-HuEPO auf Nespo 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 circa 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 sollten engmaschig überwacht werden, um sicherzustellen, dass die niedrigste zugelassene Dosis von Nespo angewandt wird, um die Symptome der Anämie adäquat zu kontrollieren.

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, so dass entsprechende Dosisanpassungen zur Erhaltung des gewünschten Hämoglobinwertes durchgeführt werden können.

Behandlung der symptomatischen, chemotherapieinduzierten Anämie bei Tumorpatienten

Nespo 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 Körpergewicht), bei Anwendung einmal alle 3 Wochen. Alternativ kann eine wöchentliche Dosierung von 2,25 µg/kg Körpergewicht angewendet werden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Sofern der Patient nach 9 Wochen ein nur unzureichendes klinisches Ansprechen zeigt (Fatigue, Hämoglobinanstieg), ist eine weitere Therapie möglicherweise nicht wirksam.

Die Behandlung mit Nespo sollte ungefähr 4 Wochen nach Beendigung der Chemotherapie abgesetzt werden.

Wenn das therapeutische Ziel für den einzelnen Patienten erreicht wurde, muss eine Dosisreduktion um 25-50% erfolgen, um sicherzustellen, dass die niedrigste zugelassene Dosis von Nespo angewandt wird, um den Hämoglobinwert in einem Bereich zu halten, in dem die Symptome der Anämie adäquat 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 Nespo muss vorübergehend ausgesetzt werden, falls der Hämoglobinwert 13 g/dl (8,1 mmol/l) übersteigt. Nachdem der Hämoglobinwert auf unter 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.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegenüber Darbepoetin alfa, r-HuEPO oder einem der sonstigen Bestandteile.

Schwer kontrollierbarer Bluthochdruck.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

Der Blutdruck muss bei allen Patienten kontrolliert werden, insbesondere zu Beginn einer Nespo-Therapie. Bleibt der Blutdruck trotz Einleiten geeigneter Maßnahmen schwer kontrollierbar, kann der Hämoglobinwert möglicherweise durch eine Reduktion oder durch Aussetzen der Nespo-Dosis gesenkt werden (siehe Abschnitt 4.2).

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 Nespo-Therapie, sollten unverzüglich die Ursachen hierfür gesucht werden. Ein Mangel an Eisen, Folsäure oder Vitamin B12 reduziert die Wirksamkeit von Wirkstoffen, die die Erythropoese stimulieren 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.

Erythroblastopenien, durch neutralisierende Antikörper gegen Erythropoetin ausgelöst, wurden im Zusammenhang mit rekombinanten erythropoetischen Proteinen, einschließlich Darbepoetin alfa, berichtet. Dies wurde überwiegend bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz berichtet, die

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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 Darbepoetin alfa umgestellt werden (siehe Abschnitt 4.8).

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

Bei Patienten mit Sichelzellanämie oder Epilepsie muss Nespo mit Vorsicht angewendet werden.

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

Die Nadelschutzkappe des vorgefüllten Injektors enthält getrockneten Naturkautschuk (ein Latexderivat), der Allergien verursachen kann.

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 Ereignisse und Shunt-Thrombosen beobachtet, wenn Wirkstoffe, die die Erythropoese stimulieren, angewendet wurden, um einen Zielhämoglobinwert von über 12 g/dl (7,5 mmol/l) zu erreichen.

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.

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

Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

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

Bei Patienten mit chronischem Nierenversagen und klinisch evidenter ischämischer Herzerkrankung oder dekompensierter Herzinsuffizienz muss der Zielhämoglobinwert individuell bestimmt werden. Ein oberer Grenzwert von 12 g/dl (7,5 mmol/l) sollte bei diesen Patienten angestrebt werden, es sei denn, schwere Symptome, wie z.B. Angina pectoris, machen ein anderes Vorgehen notwendig.

Die Serum-Kaliumspiegel müssen während der Nespo-Therapie regelmäßig kontrolliert werden. Nach Nespo-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 Nespo-Anwendung in Betracht gezogen werden, bis sich der Spiegel normalisiert hat.

Tumorpatienten

Auswirkungen auf 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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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 Nespo und anderen, die Erythropoese stimulierenden Wirkstoffen:

- 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. ESAs 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. ESAs 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 Nespo mit anderen Substanzen hin. Jedoch besteht potentiell die Möglichkeit einer Wechselwirkung mit Arzneimitteln, die stark an Erythrozyten binden, z.B. Ciclosporin und Tacrolimus. Wird Darbepoetin alfa zusammen mit einem dieser Arzneistoffe angewendet, müssen die Blutspiegel dieser Arzneimittel kontrolliert und die Dosis dem steigenden Hämoglobinwert angepasst werden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Für Nespo sind keine klinischen Daten zur Anwendung in der Schwangerschaft verfügbar.

Studien bei Tieren geben keine Hinweise auf eine direkte schädigende Wirkung in Bezug auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung.

Eine Verordnung für Schwangere sollte mit Vorsicht erfolgen.

Da keine klinischen Erfahrungen mit stillenden Frauen vorliegen, darf Nespo in der Stillzeit nicht angewendet werden. Wenn eine Nespo-Therapie absolut indiziert ist, muss das Stillen beendet werden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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

Bei der Anwendung von Nespo wurden keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beobachtet.

4.8 Nebenwirkungen

Allgemein

Es wurde über schwerwiegende allergische Reaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktionen, Angioödeme, Dyspnoe, Hautrötungen und Urtikaria in Verbindung mit Darbepoetin alfa berichtet.

Erfahrungen aus klinischen Studien

Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

Die dargelegten Daten aus kontrollierten Studien schlossen 1357 Patienten ein, 766 die Nespo erhielten, und 591 Patienten, die r-HuEPO erhielten. In der Nespo-Gruppe erhielten 83% eine Dialyse und 17 % erhielten keine Dialyse.

Schmerzen an der Einstichstelle, die auf die Behandlung zurückgeführt werden, traten in Studien, in welchen Nespo als subkutane Injektion angewendet wurde, auf. Diese wurden im Vergleich zur r-HuEPO-Anwendung häufiger beobachtet. Die Beschwerden an der Einstichstelle waren im Allgemeinen leicht und von vorübergehender Art und traten überwiegend nach der ersten Injektion auf.

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen, die in kontrollierten klinischen Studien mit der Behandlung mit Nespo in Zusammenhang gebracht wurden, ist folgende:

Systemorganklassen gemäß MedDRA	**Häufigkeit**	**Nebenwirkungen**
Herzerkrankungen	Sehr häufig (≥1/10)	Bluthochdruck
Erkankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig (≥1/100, <1/10)	Rash/Erytheme
Gefäßerkrankungen	Gelegentlich (≥1/1.000, <1/100)	Thromboembolische Ereignisse
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig (≥1/100, <1/10)	Schmerzen an der Einstichstelle

Tumorpatienten

Die Nebenwirkungen wurden basierend auf gepoolten Daten von sieben randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien mit Nespo, die insgesamt 2112 Patienten (Nespo 1200, Placebo 912) umfassten, bestimmt. In diese klinischen Studien wurden Patienten mit soliden Tumoren (d.h. Bronchial-, Mamma-, Kolon-, Ovarialkarzinome) und lymphoiden malignen Erkrankungen (d.h. Lymphome, Multiple Myelome) eingeschlossen.

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen, die in kontrollierten klinischen Studien mit der Behandlung mit Nespo in Zusammenhang gebracht wurden, ist folgende:

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Systemorganklassen gemäß MedDRA	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig (≥1/100, <1/10)	Rash/Erytheme
Gefäßerkrankungen	Häufig (≥1/100, <1/10)	Thromboembolische Ereignisse einschließlich pulmonaler Embolien
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig (≥1/10)	Ödeme
	Häufig (≥1/100, <1/10)	Schmerzen an der Einstichstelle

Erfahrungen nach der Zulassung

Die nachfolgenden Nebenwirkungen wurden während der Anwendung von Nespo nach der Zulassung identifiziert:

- Erythroblastopenie: In Einzelfällen wurde in Verbindung mit einer Nespo-Therapie bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, 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 Nespo-Therapie abgebrochen werden und die Patienten dürfen nicht auf ein anderes rekombinantes Erythropoetin umgestellt werden (siehe Abschnitt 4.4).

- Allergische Reaktionen, einschließlich anaphylaktischer Reaktionen, Angioödeme, Hautrötungen und Urtikaria.

- Krampfanfälle

4.9 Überdosierung

Die therapeutische Breite von Nespo ist sehr groß. Selbst bei sehr hohen Serumspiegeln wurden keine Symptome einer Überdosierung beobachtet.

Im Falle einer Polyglobulie sollte Nespo vorübergehend abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2). Falls klinisch indiziert, kann eine Phlebotomie durchgeführt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antianämikum, ATC Code: B03XA02.

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.

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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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.

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 Dosisbedarfes hatte, wenn es als einzelne Injektion entweder alle drei Wochen, alle zwei Wochen oder einmal wöchentlich verabreicht wurde.

In einer randomisierten, doppelblinden, multinationalen Studie wurde die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit einer alle 3 Wochen erfolgenden Nespo-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 Nespo alle 3 Wochen, die andere Gruppe 2,25 µg/kg Nespo 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 (d.h. bei der ersten Dosisreduktion auf 300 µg in der Gruppe, die Nespo alle 3 Wochen erhielt und auf 1,35 µg/kg in der Gruppe, die eine wöchentliche Dosierung erhielt). In der Gruppe, in der Nespo alle 3 Wochen angewendet wurde, benötigten 72% der Patienten eine Dosisreduktion. In der Gruppe, in der Nespo 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 Nespo 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, wurde 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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

unterschiedliche Thromboseinzidenz und den damit verbundenen Komplikationen zwischen der Kontrollgruppe und der mit ESAs behandelten Gruppe erklären.

Zudem wurde ein systematischer Review von 57 klinischen Studien mit insgesamt 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.

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 Nespo 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 pharmakokinetischen Profile für den Erhebungszeitraum von bis zu einer Woche (168 Stunden) nach einer einzeln angewendeten subkutanen oder intravenösen Dosis wurden untersucht, um die Pharmakokinetik von Darbepoetin alfa bei dialyse- oder nicht-dialysepflichtigen pädiatrischen Patienten (3 bis 16 Jahre) mit chronischer Niereninsuffizienz zu bestimmen. Ein Vergleich mit den pharmakokinetischen Profilen von erwachsenen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, bei denen der gleiche Erhebungszeitraum untersucht wurde, ergab, dass die Pharmakokinetik von Darbepoetin alfa bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz vergleichbar war. Nach intravenöser Anwendung wurde 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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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 bis 8 µg/kg wöchentlich und 3 bis 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 Nespo alle drei Wochen in Kombination mit Chemotherapie behandelt wurden, wurde durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Studie ermöglichen 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 Nespo 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 Knochenmarkfibrose und Milzhypertrophie als auch eine Verbreiterung des EKG-QRS-Komplexes bei Hunden ein, jedoch wurden weder Herzrhythmusstörungen noch Veränderungen des QT-Intervalls beobachtet.

Nespo 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 postnatale Entwicklung. Die Plazentagängigkeit war minimal. Es wurde keine Veränderung der Fertilität festgestellt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumdihydrogenphosphat,
Dinatriumhydrogenphosphat,
Natriumchlorid,
Polysorbat 80,
Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien vorliegen, darf Nespo nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden oder als Infusion zusammen mit anderen Arzneimitteln gegeben werden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).
Nicht einfrieren.
Behältnis in der Umverpackung lagern, um es vor Licht zu schützen.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Eine Packung enthält einen bzw. vier vorgefüllte(n) Injektor(en) mit 10 µg Nespo Injektionslösung in 0,4 ml (25 µg/ml).

Die Spritze in dem Injektor ist aus Glas (Glasart I) mit einer 27 Gauge Injektionsnadel aus rostfreiem Stahl hergestellt. Die Nadelschutzkappe des vorgefüllten Injektors enthält getrockneten Naturkautschuk (ein Latexderivat). Siehe Abschnitt 4.4.

Möglicherweise werden nicht alle Packungen in den Handel gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Schachtel beinhaltet einen Beipackzettel mit einer vollständigen Anleitung zur Benutzung und Handhabung des vorgefüllten Injektors.

Der mit Nespo vorgefüllte Injektor (SureClick) gibt die gesamte Dosis jeder Darreichung ab.

Nespo ist ein steriles, aber nicht konserviertes Produkt. Es darf nicht mehr als eine Dosis pro vorgefülltem Injektor angewendet werden. Jeder vorgefüllte Injektor darf nur einmal verwendet werden. Jegliches in dem vorgefüllten Injektor verbleibende Arzneimittel muss verworfen werden.

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

Die Einstichstelle sollte gewechselt werden, um Beschwerden an der Injektionsstelle zu vermeiden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Verpackungsmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Mailand
Italien

Arzneimittel nicht länger zugelassen

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/01/184/045 (1-er Packung)
EU/1/01/184/057 (4-er Packung)

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Zulassung: 8. Juni 2001
Datum der letzten Verlängerung: 19. Mai 2006

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel- Agentur (EMEA) http://www.emea.europa.eu/ verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nespo 15 Mikrogramm Injektionslösung in einem vorgefüllten Injektor.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder vorgefüllte Injektor enthält 15 Mikrogramm Darbepoetin alfa in 0,375 ml (40 µg/ml).

Darbepoetin alfa wird gentechnologisch mit Hilfe von Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-K1) hergestellt.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektionszubereitung) in einem vorgefüllten Injektor (SureClick).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung der symptomatischen Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten.

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

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

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

Nespo (SureClick) ist gebrauchsfertig in einem vorgefüllten Injektor erhältlich. Nespo Injektionslösung in einem vorgefüllten Injektor darf nur subkutan angewendet werden. Hinweise für die Anwendung, Handhabung und Entsorgung siehe Abschnitt 6.6.

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. Nespo 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.

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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

(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 Nespo besteht aus zwei Phasen, der Korrekturphase und der Erhaltungsphase. Die Anleitung erfolgt im Folgenden separat für erwachsene und pädiatrische Patienten. Die Behandlung von pädiatrischen Patienten, die jünger als 1 Jahr sind, wurde nicht untersucht.

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. Bei nicht-dialysepflichtigen Patienten kann Nespo 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 circa 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

In der Erhaltungsphase kann Nespo einmal pro Woche oder einmal alle 2 Wochen angewendet werden. Dialysepatienten, die von einer wöchentlichen Dosierung auf eine Nespo-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 2 Wochen erreicht worden ist, kann Nespo bei nicht-dialysepflichtigen Patienten subkutan auch einmal monatlich angewendet werden. Die Dosis 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 circa 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 sollten engmaschig überwacht werden, um sicherzustellen, dass die niedrigste zugelassene Dosis von Nespo angewandt wird, um die Symptome der Anämie adäquat zu kontrollieren.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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, so dass 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 Nespo-Anwendung umgestellt werden können. Die wöchentliche Anfangsdosis von Nespo (µg/Woche) kann bestimmt werden durch Division der wöchentlichen Gesamtdosis von r-HuEPO (I.E./Woche) durch 200. Die zweiwöchentliche Anfangsdosis von Nespo (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 Nespo umgestellt, sollte die gleiche Applikationsart gewählt werden und der Hämoglobinwert wöchentlich oder alle zwei Wochen kontrolliert werden.

Pädiatrische Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

Korrekturphase

Bei pädiatrischen Patienten ≥ 11 Jahre beträgt die Anfangsdosis bei subkutaner oder intravenöser Anwendung 0,45 µg/kg Körpergewicht als einzelne Injektion einmal pro Woche. Bei nicht-dialysepflichtigen Patienten kann Nespo 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 circa 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.

Eine Anleitung bezüglich der Hämoglobinkorrektur für pädiatrische Patienten im Alter von 1 – 10 Jahren ist nicht verfügbar.

Erhaltungsphase

Bei pädiatrischen Patienten ≥ 11 Jahre kann Nespo in der Erhaltungsphase einmal pro Woche oder einmal alle 2 Wochen angewendet werden. Dialysepatienten, die von einer wöchentlichen Dosierung auf eine Nespo-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 2 Wochen erreicht worden ist, kann Nespo bei nicht-dialysepflichtigen Patienten subkutan auch einmal monatlich angewendet werden. Die Dosis sollte hierbei der doppelten Dosis der zweiwöchentlichen Anwendung entsprechen.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Bei pädiatrischen Patienten im Alter von 1-18 Jahren haben klinische Daten gezeigt, dass pädiatrische Patienten, die r-HuEPO zwei- oder dreimal pro Woche erhalten, auf eine wöchentliche Nespo-Anwendung und solche, die r-HuEPO einmal pro Woche erhalten, auf eine zweiwöchentliche Nespo-Anwendung umgestellt werden können. Die wöchentliche oder zweiwöchentliche Anfangsdosis von Nespo (µg/Woche) bei pädiatrischen Patienten kann durch Division der wöchentlichen Gesamtdosis von r-HuEPO (I.E./Woche) durch 240 bestimmt werden. Wegen individueller Schwankungsmöglichkeiten muss die Einstellung der optimalen therapeutischen Dosis bei jedem Patienten individuell erfolgen. Wird von r-HuEPO auf Nespo 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 circa 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 sollten engmaschig überwacht werden, um sicherzustellen, dass die niedrigste zugelassene Dosis von Nespo angewandt wird, um die Symptome der Anämie adäquat zu kontrollieren.

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, so dass entsprechende Dosisanpassungen zur Erhaltung des gewünschten Hämoglobinwertes durchgeführt werden können.

Behandlung der symptomatischen, chemotherapieinduzierten Anämie bei Tumorpatienten

Nespo 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 Körpergewicht), bei Anwendung einmal alle 3 Wochen. Alternativ kann eine wöchentliche Dosierung von 2,25 µg/kg Körpergewicht angewendet werden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Sofern der Patient nach 9 Wochen ein nur unzureichendes klinisches Ansprechen zeigt (Fatigue, Hämoglobinanstieg), ist eine weitere Therapie möglicherweise nicht wirksam.

Die Behandlung mit Nespo sollte ungefähr 4 Wochen nach Beendigung der Chemotherapie abgesetzt werden.

Wenn das therapeutische Ziel für den einzelnen Patienten erreicht wurde, muss eine Dosisreduktion um 25-50% erfolgen, um sicherzustellen, dass die niedrigste zugelassene Dosis von Nespo angewandt wird, um den Hämoglobinwert in einem Bereich zu halten, in dem die Symptome der Anämie adäquat 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 Nespo muss vorübergehend ausgesetzt werden, falls der Hämoglobinwert 13 g/dl (8,1 mmol/l) übersteigt. Nachdem der Hämoglobinwert auf unter 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.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegenüber Darbepoetin alfa, r-HuEPO oder einem der sonstigen Bestandteile.

Schwer kontrollierbarer Bluthochdruck.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

Der Blutdruck muss bei allen Patienten kontrolliert werden, insbesondere zu Beginn einer Nespo-Therapie. Bleibt der Blutdruck trotz Einleiten geeigneter Maßnahmen schwer kontrollierbar, kann der Hämoglobinwert möglicherweise durch eine Reduktion oder durch Aussetzen der Nespo-Dosis gesenkt werden (siehe Abschnitt 4.2).

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 Nespo-Therapie, sollten unverzüglich die Ursachen hierfür gesucht werden. Ein Mangel an Eisen, Folsäure oder Vitamin B12 reduziert die Wirksamkeit von Wirkstoffen, die die Erythropoese stimulieren 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.

Erythroblastopenien, durch neutralisierende Antikörper gegen Erythropoetin ausgelöst, wurden im Zusammenhang mit rekombinanten erythropoetischen Proteinen, einschließlich Darbepoetin alfa, berichtet. Dies wurde überwiegend bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz berichtet, die

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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 Darbepoetin alfa umgestellt werden (siehe Abschnitt 4.8).

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

Bei Patienten mit Sichelzellanämie oder Epilepsie muss Nespo mit Vorsicht angewendet werden.

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

Die Nadelschutzkappe des vorgefüllten Injektors enthält getrockneten Naturkautschuk (ein Latexderivat), der Allergien verursachen kann.

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 Ereignisse und Shunt-Thrombosen beobachtet, wenn Wirkstoffe, die die Erythropoese stimulieren, angewendet wurden, um einen Zielhämoglobinwert von über 12 g/dl (7,5 mmol/l) zu erreichen.

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.

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

Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

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

Bei Patienten mit chronischem Nierenversagen und klinisch evidenter ischämischer Herzerkrankung oder dekompensierter Herzinsuffizienz muss der Zielhämoglobinwert individuell bestimmt werden. Ein oberer Grenzwert von 12 g/dl (7,5 mmol/l) sollte bei diesen Patienten angestrebt werden, es sei denn, schwere Symptome, wie z.B. Angina pectoris, machen ein anderes Vorgehen notwendig.

Die Serum-Kaliumspiegel müssen während der Nespo-Therapie regelmäßig kontrolliert werden. Nach Nespo-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 Nespo-Anwendung in Betracht gezogen werden, bis sich der Spiegel normalisiert hat.

Tumorpatienten

Auswirkungen auf 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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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 Nespo und anderen, die Erythropoese stimulierenden Wirkstoffen:

- 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. ESAs 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. ESAs 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 Nespo mit anderen Substanzen hin. Jedoch besteht potentiell die Möglichkeit einer Wechselwirkung mit Arzneimitteln, die stark an Erythrozyten binden, z.B. Ciclosporin und Tacrolimus. Wird Darbepoetin alfa zusammen mit einem dieser Arzneistoffe angewendet, müssen die Blutspiegel dieser Arzneimittel kontrolliert und die Dosis dem steigenden Hämoglobinwert angepasst werden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Für Nespo sind keine klinischen Daten zur Anwendung in der Schwangerschaft verfügbar.

Studien bei Tieren geben keine Hinweise auf eine direkte schädigende Wirkung in Bezug auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung.

Eine Verordnung für Schwangere sollte mit Vorsicht erfolgen.

Da keine klinischen Erfahrungen mit stillenden Frauen vorliegen, darf Nespo in der Stillzeit nicht angewendet werden. Wenn eine Nespo-Therapie absolut indiziert ist, muss das Stillen beendet werden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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

Bei der Anwendung von Nespo wurden keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beobachtet.

4.8 Nebenwirkungen

Allgemein

Es wurde über schwerwiegende allergische Reaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktionen, Angioödeme, Dyspnoe, Hautrötungen und Urtikaria in Verbindung mit Darbepoetin alfa berichtet.

Erfahrungen aus klinischen Studien

Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

Die dargelegten Daten aus kontrollierten Studien schlossen 1357 Patienten ein, 766 die Nespo erhielten, und 591 Patienten, die r-HuEPO erhielten. In der Nespo-Gruppe erhielten 83% eine Dialyse und 17 % erhielten keine Dialyse.

Schmerzen an der Einstichstelle, die auf die Behandlung zurückgeführt werden, traten in Studien, in welchen Nespo als subkutane Injektion angewendet wurde, auf. Diese wurden im Vergleich zur r-HuEPO-Anwendung häufiger beobachtet. Die Beschwerden an der Einstichstelle waren im Allgemeinen leicht und von vorübergehender Art und traten überwiegend nach der ersten Injektion auf.

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen, die in kontrollierten klinischen Studien mit der Behandlung mit Nespo in Zusammenhang gebracht wurden, ist folgende:

Systemorganklassen gemäß MedDRA	**Häufigkeit**	**Nebenwirkungen**
Herzerkrankungen	Sehr häufig (≥1/10)	Bluthochdruck
Erkankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig (≥1/100, <1/10)	Rash/Erytheme
Gefäßerkrankungen	Gelegentlich (≥1/1.000, <1/100)	Thromboembolische Ereignisse
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig (≥1/100, <1/10)	Schmerzen an der Einstichstelle

Tumorpatienten

Die Nebenwirkungen wurden basierend auf gepoolten Daten von sieben randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien mit Nespo, die insgesamt 2112 Patienten (Nespo 1200, Placebo 912) umfassten, bestimmt. In diese klinischen Studien wurdenPatienten mit soliden Tumoren (d.h. Bronchial-, Mamma-, Kolon-, Ovarialkarzinome) und lymphoiden malignen Erkrankungen (d.h. Lymphome, Multiple Myelome) eingeschlossen.

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen, die in kontrollierten klinischen Studien mit der Behandlung mit Nespo in Zusammenhang gebracht wurden, ist folgende:

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Systemorganklassen gemäß MedDRA	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig (≥1/100, <1/10)	Rash/Erytheme
Gefäßerkrankungen	Häufig (≥1/100, <1/10)	Thromboembolische Ereignisse einschließlich pulmonaler Embolien
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig (≥1/10)	Ödeme
	Häufig (≥1/100, <1/10)	Schmerzen an der Einstichstelle

Erfahrungen nach der Zulassung

Die nachfolgenden Nebenwirkungen wurden während der Anwendung von Nespo nach der Zulassung identifiziert:

- Erythroblastopenie: In Einzelfällen wurde in Verbindung mit einer Nespo-Therapie bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, 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 Nespo-Therapie abgebrochen werden und die Patienten dürfen nicht auf ein anderes rekombinantes Erythropoetin umgestellt werden (siehe Abschnitt 4.4).

- Allergische Reaktionen, einschließlich anaphylaktischer Reaktionen, Angioödeme, Hautrötungen und Urtikaria.

- Krampfanfälle

4.9 Überdosierung

Die therapeutische Breite von Nespo ist sehr groß. Selbst bei sehr hohen Serumspiegeln wurden keine Symptome einer Überdosierung beobachtet.

Im Falle einer Polyglobulie sollte Nespo vorübergehend abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2). Falls klinisch indiziert, kann eine Phlebotomie durchgeführt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antianämikum, ATC Code: B03XA02.

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.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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.

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 Dosisbedarfes hatte, wenn es als einzelne Injektion entweder alle drei Wochen, alle zwei Wochen oder einmal wöchentlich verabreicht wurde.

In einer randomisierten, doppelblinden, multinationalen Studie wurde die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit einer alle 3 Wochen erfolgenden Nespo-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 Nespo alle 3 Wochen, die andere Gruppe 2,25 µg/kg Nespo 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 (d.h. bei der ersten Dosisreduktion auf 300 µg in der Gruppe, die Nespo alle 3 Wochen erhielt und auf 1,35 µg/kg in der Gruppe, die eine wöchentliche Dosierung erhielt). In der Gruppe, in der Nespo alle 3 Wochen angewendet wurde, benötigten 72% der Patienten eine Dosisreduktion. In der Gruppe, in der Nespo 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 Nespo 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, wurde 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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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 ESAs behandelten Gruppe erklären.

Zudem wurde ein systematischer Review von 57 klinischen Studien mit insgesamt 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.

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 Nespo 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 pharmakokinetischen Profile für den Erhebungszeitraum von bis zu einer Woche (168 Stunden) nach einer einzeln angewendeten subkutanen oder intravenösen Dosis wurden untersucht, um die Pharmakokinetik von Darbepoetin alfa bei dialyse- oder nicht-dialysepflichtigen pädiatrischen Patienten (3 bis 16 Jahre) mit chronischer Niereninsuffizienz zu bestimmen. Ein Vergleich mit den pharmakokinetischen Profilen von erwachsenen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, bei denen der gleiche Erhebungszeitraum untersucht wurde, ergab, dass die Pharmakokinetik von Darbepoetin alfa bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz vergleichbar war. Nach intravenöser Anwendung wurde 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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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 bis 8 µg/kg wöchentlich und 3 bis 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 Nespo alle drei Wochen in Kombination mit Chemotherapie behandelt wurden, wurde durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Studie ermöglichen 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 Nespo 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 Knochenmarkfibrose und Milzhypertrophie als auch eine Verbreiterung des EKG-QRS-Komplexes bei Hunden ein, jedoch wurden weder Herzrhythmusstörungen noch Veränderungen des QT-Intervalls beobachtet.

Nespo 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 postnatale Entwicklung. Die Plazentagängigkeit war minimal. Es wurde keine Veränderung der Fertilität festgestellt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumdihydrogenphosphat,
Dinatriumhydrogenphosphat,
Natriumchlorid,
Polysorbat 80,
Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien vorliegen, darf Nespo nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden oder als Infusion zusammen mit anderen Arzneimitteln gegeben werden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).
Nicht einfrieren.
Behältnis in der Umverpackung lagern, um es vor Licht zu schützen.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Eine Packung enthält einen bzw. vier vorgefüllte(n) Injektor(en) mit 15 µg Nespo Injektionslösung in 0,375 ml (40 µg/ml).

Die Spritze in dem Injektor ist aus Glas (Glasart I) mit einer 27 Gauge Injektionsnadel aus rostfreiem Stahl hergestellt. Die Nadelschutzkappe des vorgefüllten Injektors enthält getrockneten Naturkautschuk (ein Latexderivat). Siehe Abschnitt 4.4.

Möglicherweise werden nicht alle Packungen in den Handel gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Schachtel beinhaltet einen Beipackzettel mit einer vollständigen Anleitung zur Benutzung und Handhabung des vorgefüllten Injektors.

Der mit Nespo vorgefüllte Injektor (SureClick) gibt die gesamte Dosis jeder Darreichung ab.

Nespo ist ein steriles, aber nicht konserviertes Produkt. Es darf nicht mehr als eine Dosis pro vorgefülltem Injektor angewendet werden. Jeder vorgefüllte Injektor darf nur einmal verwendet werden. Jegliches in dem vorgefüllten Injektor verbleibende Arzneimittel muss verworfen werden.

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

Die Einstichstelle sollte gewechselt werden, um Beschwerden an der Injektionsstelle zu vermeiden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Verpackungsmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Mailand
Italien

Arzneimittel nicht länger zugelassen

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/01/184/048 (1-er Packung)
EU/1/01/184/060 (4-er Packung)

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Zulassung: 8. Juni 2001
Datum der letzten Verlängerung: 19. Mai 2006

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel- Agentur (EMEA) http://www.emea.europa.eu/ verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nespo 20 Mikrogramm Injektionslösung in einem vorgefüllten Injektor.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder vorgefüllte Injektor enthält 20 Mikrogramm Darbepoetin alfa in 0,5 ml (40 µg/ml).

Darbepoetin alfa wird gentechnologisch mit Hilfe von Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-K1) hergestellt.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektionszubereitung) in einem vorgefüllten Injektor (SureClick).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung der symptomatischen Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten.

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

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

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

Nespo (SureClick) ist gebrauchsfertig in einem vorgefüllten Injektor erhältlich. Nespo Injektionslösung in einem vorgefüllten Injektor darf nur subkutan angewendet werden. Hinweise für die Anwendung, Handhabung und Entsorgung siehe Abschnitt 6.6.

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. Nespo 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.

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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

(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 Nespo besteht aus zwei Phasen, der Korrekturphase und der Erhaltungsphase. Die Anleitung erfolgt im Folgenden separat für erwachsene und pädiatrische Patienten. Die Behandlung von pädiatrischen Patienten, die jünger als 1 Jahr sind, wurde nicht untersucht.

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. Bei nicht-dialysepflichtigen Patienten kann Nespo 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 circa 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

In der Erhaltungsphase kann Nespo einmal pro Woche oder einmal alle 2 Wochen angewendet werden. Dialysepatienten, die von einer wöchentlichen Dosierung auf eine Nespo-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 2 Wochen erreicht worden ist, kann Nespo bei nicht-dialysepflichtigen Patienten subkutan auch einmal monatlich angewendet werden. Die Dosis 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 circa 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 sollten engmaschig überwacht werden, um sicherzustellen, dass die niedrigste zugelassene Dosis von Nespo angewandt wird, um die Symptome der Anämie adäquat zu kontrollieren.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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, so dass 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 Nespo-Anwendung umgestellt werden können. Die wöchentliche Anfangsdosis von Nespo (µg/Woche) kann bestimmt werden durch Division der wöchentlichen Gesamtdosis von r-HuEPO (I.E./Woche) durch 200. Die zweiwöchentliche Anfangsdosis von Nespo (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 Nespo umgestellt, sollte die gleiche Applikationsart gewählt werden und der Hämoglobinwert wöchentlich oder alle zwei Wochen kontrolliert werden.

Pädiatrische Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

Korrekturphase

Bei pädiatrischen Patienten ≥ 11 Jahre beträgt die Anfangsdosis bei subkutaner oder intravenöser Anwendung 0,45 µg/kg Körpergewicht als einzelne Injektion einmal pro Woche. Bei nicht-dialysepflichtigen Patienten kann Nespo 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 circa 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.

Eine Anleitung bezüglich der Hämoglobinkorrektur für pädiatrische Patienten im Alter von 1 – 10 Jahren ist nicht verfügbar.

Erhaltungsphase

Bei pädiatrischen Patienten ≥ 11 Jahre kann Nespo in der Erhaltungsphase einmal pro Woche oder einmal alle 2 Wochen angewendet werden. Dialysepatienten, die von einer wöchentlichen Dosierung auf eine Nespo-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 2 Wochen erreicht worden ist, kann Nespo bei nicht-dialysepflichtigen Patienten subkutan auch einmal monatlich angewendet werden. Die Dosis sollte hierbei der doppelten Dosis der zweiwöchentlichen Anwendung entsprechen.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Bei pädiatrischen Patienten im Alter von 1-18 Jahren haben klinische Daten gezeigt, dass pädiatrische Patienten, die r-HuEPO zwei- oder dreimal pro Woche erhalten, auf eine wöchentliche Nespo-Anwendung und solche, die r-HuEPO einmal pro Woche erhalten, auf eine zweiwöchentliche Nespo-Anwendung umgestellt werden können. Die wöchentliche oder zweiwöchentliche Anfangsdosis von Nespo (µg/Woche) bei pädiatrischen Patienten kann durch Division der wöchentlichen Gesamtdosis von r-HuEPO (I.E./Woche) durch 240 bestimmt werden. Wegen individueller Schwankungsmöglichkeiten muss die Einstellung der optimalen therapeutischen Dosis bei jedem Patienten individuell erfolgen. Wird von r-HuEPO auf Nespo 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 circa 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 sollten engmaschig überwacht werden, um sicherzustellen, dass die niedrigste zugelassene Dosis von Nespo angewandt wird, um die Symptome der Anämie adäquat zu kontrollieren.

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, so dass entsprechende Dosisanpassungen zur Erhaltung des gewünschten Hämoglobinwertes durchgeführt werden können.

Behandlung der symptomatischen, chemotherapieinduzierten Anämie bei Tumorpatienten

Nespo 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 Körpergewicht), bei Anwendung einmal alle 3 Wochen. Alternativ kann eine wöchentliche Dosierung von 2,25 µg/kg Körpergewicht angewendet werden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Sofern der Patient nach 9 Wochen ein nur unzureichendes klinisches Ansprechen zeigt (Fatigue, Hämoglobinanstieg), ist eine weitere Therapie möglicherweise nicht wirksam.

Die Behandlung mit Nespo sollte ungefähr 4 Wochen nach Beendigung der Chemotherapie abgesetzt werden.

Wenn das therapeutische Ziel für den einzelnen Patienten erreicht wurde, muss eine Dosisreduktion um 25-50% erfolgen, um sicherzustellen, dass die niedrigste zugelassene Dosis von Nespo angewandt wird, um den Hämoglobinwert in einem Bereich zu halten, in dem die Symptome der Anämie adäquat 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 Nespo muss vorübergehend ausgesetzt werden, falls der Hämoglobinwert 13 g/dl (8,1 mmol/l) übersteigt. Nachdem der Hämoglobinwert auf unter 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.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegenüber Darbepoetin alfa, r-HuEPO oder einem der sonstigen Bestandteile.

Schwer kontrollierbarer Bluthochdruck.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

Der Blutdruck muss bei allen Patienten kontrolliert werden, insbesondere zu Beginn einer Nespo-Therapie. Bleibt der Blutdruck trotz Einleiten geeigneter Maßnahmen schwer kontrollierbar, kann der Hämoglobinwert möglicherweise durch eine Reduktion oder durch Aussetzen der Nespo-Dosis gesenkt werden (siehe Abschnitt 4.2).

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 Nespo-Therapie, sollten unverzüglich die Ursachen hierfür gesucht werden. Ein Mangel an Eisen, Folsäure oder Vitamin B12 reduziert die Wirksamkeit von Wirkstoffen, die die Erythropoese stimulieren 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.

Erythroblastopenien, durch neutralisierende Antikörper gegen Erythropoetin ausgelöst, wurden im Zusammenhang mit rekombinanten erythropoetischen Proteinen, einschließlich Darbepoetin alfa, berichtet. Dies wurde überwiegend bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz berichtet, die

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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 Darbepoetin alfa umgestellt werden (siehe Abschnitt 4.8).

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

Bei Patienten mit Sichelzellanämie oder Epilepsie muss Nespo mit Vorsicht angewendet werden.

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

Die Nadelschutzkappe des vorgefüllten Injektors enthält getrockneten Naturkautschuk (ein Latexderivat), der Allergien verursachen kann.

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 Ereignisse und Shunt-Thrombosen beobachtet, wenn Wirkstoffe, die die Erythropoese stimulieren, angewendet wurden, um einen Zielhämoglobinwert von über 12 g/dl (7,5 mmol/l) zu erreichen.

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.

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

Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

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

Bei Patienten mit chronischem Nierenversagen und klinisch evidenter ischämischer Herzerkrankung oder dekompensierter Herzinsuffizienz muss der Zielhämoglobinwert individuell bestimmt werden. Ein oberer Grenzwert von 12 g/dl (7,5 mmol/l) sollte bei diesen Patienten angestrebt werden, es sei denn, schwere Symptome, wie z.B. Angina pectoris, machen ein anderes Vorgehen notwendig.

Die Serum-Kaliumspiegel müssen während der Nespo-Therapie regelmäßig kontrolliert werden. Nach Nespo-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 Nespo-Anwendung in Betracht gezogen werden, bis sich der Spiegel normalisiert hat.

Tumorpatienten

Auswirkungen auf 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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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 Nespo und anderen, die Erythropoese stimulierenden Wirkstoffen:

- 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. ESAs 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. ESAs 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 Nespo mit anderen Substanzen hin. Jedoch besteht potentiell die Möglichkeit einer Wechselwirkung mit Arzneimitteln, die stark an Erythrozyten binden, z.B. Ciclosporin und Tacrolimus. Wird Darbepoetin alfa zusammen mit einem dieser Arzneistoffe angewendet, müssen die Blutspiegel dieser Arzneimittel kontrolliert und die Dosis dem steigenden Hämoglobinwert angepasst werden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Für Nespo sind keine klinischen Daten zur Anwendung in der Schwangerschaft verfügbar.

Studien bei Tieren geben keine Hinweise auf eine direkte schädigende Wirkung in Bezug auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung.

Eine Verordnung für Schwangere sollte mit Vorsicht erfolgen.

Da keine klinischen Erfahrungen mit stillenden Frauen vorliegen, darf Nespo in der Stillzeit nicht angewendet werden. Wenn eine Nespo-Therapie absolut indiziert ist, muss das Stillen beendet werden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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

Bei der Anwendung von Nespo wurden keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beobachtet.

4.8 Nebenwirkungen

Allgemein

Es wurde über schwerwiegende allergische Reaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktionen, Angioödeme, Dyspnoe, Hautrötungen und Urtikaria in Verbindung mit Darbepoetin alfa berichtet.

Erfahrungen aus klinischen Studien

Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

Die dargelegten Daten aus kontrollierten Studien schlossen 1357 Patienten ein, 766 die Nespo erhielten, und 591 Patienten, die r-HuEPO erhielten. In der Nespo-Gruppe erhielten 83% eine Dialyse und 17 % erhielten keine Dialyse.

Schmerzen an der Einstichstelle, die auf die Behandlung zurückgeführt werden, traten in Studien, in welchen Nespo als subkutane Injektion angewendet wurde, auf. Diese wurden im Vergleich zur r-HuEPO-Anwendung häufiger beobachtet. Die Beschwerden an der Einstichstelle waren im Allgemeinen leicht und von vorübergehender Art und traten überwiegend nach der ersten Injektion auf.

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen, die in kontrollierten klinischen Studien mit der Behandlung mit Nespo in Zusammenhang gebracht wurden, ist folgende:

Systemorganklassen gemäß MedDRA	**Häufigkeit**	**Nebenwirkungen**
Herzerkrankungen	Sehr häufig (≥1/10)	Bluthochdruck
Erkankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig (≥1/100, <1/10)	Rash/Erytheme
Gefäßerkrankungen	Gelegentlich (≥1/1.000, <1/100)	Thromboembolische Ereignisse
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig (≥1/100, <1/10)	Schmerzen an der Einstichstelle

Tumorpatienten

Die Nebenwirkungen wurden basierend auf gepoolten Daten von sieben randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien mit Nespo, die insgesamt 2112 Patienten (Nespo 1200, Placebo 912) umfassten, bestimmt. In diese klinischen Studien wurden Patienten mit soliden Tumoren (d.h. Bronchial-, Mamma-, Kolon-, Ovarialkarzinome) und lymphoiden malignen Erkrankungen (d.h. Lymphome, Multiple Myelome) eingeschlossen.

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen, die in kontrollierten klinischen Studien mit der Behandlung mit Nespo in Zusammenhang gebracht wurden, ist folgende:

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Systemorganklassen gemäß MedDRA	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig (≥1/100, <1/10)	Rash/Erytheme
Gefäßerkrankungen	Häufig (≥1/100, <1/10)	Thromboembolische Ereignisse einschließlich pulmonaler Embolien
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig (≥1/10)	Ödeme
	Häufig (≥1/100, <1/10)	Schmerzen an der Einstichstelle

Erfahrungen nach der Zulassung

Die nachfolgenden Nebenwirkungen wurden während der Anwendung von Nespo nach der Zulassung identifiziert:

- Erythroblastopenie: In Einzelfällen wurde in Verbindung mit einer Nespo-Therapie bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, 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 Nespo-Therapie abgebrochen werden und die Patienten dürfen nicht auf ein anderes rekombinantes Erythropoetin umgestellt werden (siehe Abschnitt 4.4).

- Allergische Reaktionen, einschließlich anaphylaktischer Reaktionen, Angioödeme, Hautrötungen und Urtikaria.

- Krampfanfälle

4.9 Überdosierung

Die therapeutische Breite von Nespo ist sehr groß. Selbst bei sehr hohen Serumspiegeln wurden keine Symptome einer Überdosierung beobachtet.

Im Falle einer Polyglobulie sollte Nespo vorübergehend abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2). Falls klinisch indiziert, kann eine Phlebotomie durchgeführt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antianämikum, ATC Code: B03XA02.

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.

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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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.

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 Dosisbedarfes hatte, wenn es als einzelne Injektion entweder alle drei Wochen, alle zwei Wochen oder einmal wöchentlich verabreicht wurde.

In einer randomisierten, doppelblinden, multinationalen Studie wurde die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit einer alle 3 Wochen erfolgenden Nespo-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 Nespo alle 3 Wochen, die andere Gruppe 2,25 µg/kg Nespo 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 (d.h. bei der ersten Dosisreduktion auf 300 µg in der Gruppe, die Nespo alle 3 Wochen erhielt und auf 1,35 µg/kg in der Gruppe, die eine wöchentliche Dosierung erhielt). In der Gruppe, in der Nespo alle 3 Wochen angewendet wurde, benötigten 72% der Patienten eine Dosisreduktion. In der Gruppe, in der Nespo 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 Nespo 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, wurde 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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

unterschiedliche Thromboseinzidenz und den damit verbundenen Komplikationen zwischen der Kontrollgruppe und der mit ESAs behandelten Gruppe erklären.

Zudem wurde ein systematischer Review von 57 klinischen Studien mit insgesamt 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.

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 Nespo 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 pharmakokinetischen Profile für den Erhebungszeitraum von bis zu einer Woche (168 Stunden) nach einer einzeln angewendeten subkutanen oder intravenösen Dosis wurden untersucht, um die Pharmakokinetik von Darbepoetin alfa bei dialyse- oder nicht-dialysepflichtigen pädiatrischen Patienten (3 bis 16 Jahre) mit chronischer Niereninsuffizienz zu bestimmen. Ein Vergleich mit den pharmakokinetischen Profilen von erwachsenen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, bei denen der gleiche Erhebungszeitraum untersucht wurde, ergab, dass die Pharmakokinetik von Darbepoetin alfa bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz vergleichbar war. Nach intravenöser Anwendung wurde 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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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 bis 8 µg/kg wöchentlich und 3 bis 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 Nespo alle drei Wochen in Kombination mit Chemotherapie behandelt wurden, wurde durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Studie ermöglichen 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 Nespo 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 Knochenmarkfibrose und Milzhypertrophie als auch eine Verbreiterung des EKG-QRS-Komplexes bei Hunden ein, jedoch wurden weder Herzrhythmusstörungen noch Veränderungen des QT-Intervalls beobachtet.

Nespo 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 postnatale Entwicklung. Die Plazentagängigkeit war minimal. Es wurde keine Veränderung der Fertilität festgestellt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumdihydrogenphosphat,
Dinatriumhydrogenphosphat,
Natriumchlorid,
Polysorbat 80,
Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien vorliegen, darf Nespo nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden oder als Infusion zusammen mit anderen Arzneimitteln gegeben werden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).
Nicht einfrieren.
Behältnis in der Umverpackung lagern, um es vor Licht zu schützen.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Eine Packung enthält einen bzw. vier vorgefüllte(n) Injektor(en) mit 20 µg Nespo Injektionslösung in 0,5 ml (40 µg/ml).

Die Spritze in dem Injektor ist aus Glas (Glasart I) mit einer 27 Gauge Injektionsnadel aus rostfreiem Stahl hergestellt. Die Nadelschutzkappe des vorgefüllten Injektors enthält getrockneten Naturkautschuk (ein Latexderivat). Siehe Abschnitt 4.4.

Möglicherweise werden nicht alle Packungen in den Handel gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Schachtel beinhaltet einen Beipackzettel mit einer vollständigen Anleitung zur Benutzung und Handhabung des vorgefüllten Injektors.

Der mit Nespo vorgefüllte Injektor (SureClick) gibt die gesamte Dosis jeder Darreichung ab.

Nespo ist ein steriles, aber nicht konserviertes Produkt. Es darf nicht mehr als eine Dosis pro vorgefülltem Injektor angewendet werden. Jeder vorgefüllte Injektor darf nur einmal verwendet werden. Jegliches in dem vorgefüllten Injektor verbleibende Arzneimittel muss verworfen werden.

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

Die Einstichstelle sollte gewechselt werden, um Beschwerden an der Injektionsstelle zu vermeiden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Verpackungsmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Mailand
Italien

Arzneimittel nicht länger zugelassen

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/01/184/049 (1-er Packung)
EU/1/01/184/061 (4-er Packung)

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Zulassung: 8. Juni 2001
Datum der letzten Verlängerung: 19. Mai 2006

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel- Agentur (EMEA) http://www.emea.europa.eu/ verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nespo 30 Mikrogramm Injektionslösung in einem vorgefüllten Injektor.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder vorgefüllte Injektor enthält 30 Mikrogramm Darbepoetin alfa in 0,3 ml (100 µg/ml).

Darbepoetin alfa wird gentechnologisch mit Hilfe von Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-K1) hergestellt.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektionszubereitung) in einem vorgefüllten Injektor (SureClick).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung der symptomatischen Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten.

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

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

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

Nespo (SureClick) ist gebrauchsfertig in einem vorgefüllten Injektor erhältlich. Nespo Injektionslösung in einem vorgefüllten Injektor darf nur subkutan angewendet werden. Hinweise für die Anwendung, Handhabung und Entsorgung siehe Abschnitt 6.6.

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. Nespo 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.

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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

(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 Nespo besteht aus zwei Phasen, der Korrekturphase und der Erhaltungsphase. Die Anleitung erfolgt im Folgenden separat für erwachsene und pädiatrische Patienten. Die Behandlung von pädiatrischen Patienten, die jünger als 1 Jahr sind, wurde nicht untersucht.

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. Bei nicht-dialysepflichtigen Patienten kann Nespo 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 circa 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

In der Erhaltungsphase kann Nespo einmal pro Woche oder einmal alle 2 Wochen angewendet werden. Dialysepatienten, die von einer wöchentlichen Dosierung auf eine Nespo-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 2 Wochen erreicht worden ist, kann Nespo bei nicht-dialysepflichtigen Patienten subkutan auch einmal monatlich angewendet werden. Die Dosis 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 circa 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 sollten engmaschig überwacht werden, um sicherzustellen, dass die niedrigste zugelassene Dosis von Nespo angewandt wird, um die Symptome der Anämie adäquat zu kontrollieren.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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, so dass 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 Nespo-Anwendung umgestellt werden können. Die wöchentliche Anfangsdosis von Nespo (µg/Woche) kann bestimmt werden durch Division der wöchentlichen Gesamtdosis von r-HuEPO (I.E./Woche) durch 200. Die zweiwöchentliche Anfangsdosis von Nespo (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 Nespo umgestellt, sollte die gleiche Applikationsart gewählt werden und der Hämoglobinwert wöchentlich oder alle zwei Wochen kontrolliert werden.

Pädiatrische Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

Korrekturphase

Bei pädiatrischen Patienten ≥ 11 Jahre beträgt die Anfangsdosis bei subkutaner oder intravenöser Anwendung 0,45 µg/kg Körpergewicht als einzelne Injektion einmal pro Woche. Bei nicht-dialysepflichtigen Patienten kann Nespo 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 circa 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.

Eine Anleitung bezüglich der Hämoglobinkorrektur für pädiatrische Patienten im Alter von 1 – 10 Jahren ist nicht verfügbar.

Erhaltungsphase

Bei pädiatrischen Patienten ≥ 11 Jahre kann Nespo in der Erhaltungsphase einmal pro Woche oder einmal alle 2 Wochen angewendet werden. Dialysepatienten, die von einer wöchentlichen Dosierung auf eine Nespo-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 2 Wochen erreicht worden ist, kann Nespo bei nicht-dialysepflichtigen Patienten subkutan auch einmal monatlich angewendet werden. Die Dosis sollte hierbei der doppelten Dosis der zweiwöchentlichen Anwendung entsprechen.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Bei pädiatrischen Patienten im Alter von 1-18 Jahren haben klinische Daten gezeigt, dass pädiatrische Patienten, die r-HuEPO zwei- oder dreimal pro Woche erhalten, auf eine wöchentliche Nespo-Anwendung und solche, die r-HuEPO einmal pro Woche erhalten, auf eine zweiwöchentliche Nespo-Anwendung umgestellt werden können. Die wöchentliche oder zweiwöchentliche Anfangsdosis von Nespo (µg/Woche) bei pädiatrischen Patienten kann durch Division der wöchentlichen Gesamtdosis von r-HuEPO (I.E./Woche) durch 240 bestimmt werden. Wegen individueller Schwankungsmöglichkeiten muss die Einstellung der optimalen therapeutischen Dosis bei jedem Patienten individuell erfolgen. Wird von r-HuEPO auf Nespo 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 circa 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 sollten engmaschig überwacht werden, um sicherzustellen, dass die niedrigste zugelassene Dosis von Nespo angewandt wird, um die Symptome der Anämie adäquat zu kontrollieren.

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, so dass entsprechende Dosisanpassungen zur Erhaltung des gewünschten Hämoglobinwertes durchgeführt werden können.

Behandlung der symptomatischen, chemotherapieinduzierten Anämie bei Tumorpatienten

Nespo 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 Körpergewicht), bei Anwendung einmal alle 3 Wochen. Alternativ kann eine wöchentliche Dosierung von 2,25 µg/kg Körpergewicht angewendet werden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Sofern der Patient nach 9 Wochen ein nur unzureichendes klinisches Ansprechen zeigt (Fatigue, Hämoglobinanstieg), ist eine weitere Therapie möglicherweise nicht wirksam.

Die Behandlung mit Nespo sollte ungefähr 4 Wochen nach Beendigung der Chemotherapie abgesetzt werden.

Wenn das therapeutische Ziel für den einzelnen Patienten erreicht wurde, muss eine Dosisreduktion um 25-50% erfolgen, um sicherzustellen, dass die niedrigste zugelassene Dosis von Nespo angewandt wird, um den Hämoglobinwert in einem Bereich zu halten, in dem die Symptome der Anämie adäquat 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 Nespo muss vorübergehend ausgesetzt werden, falls der Hämoglobinwert 13 g/dl (8,1 mmol/l) übersteigt. Nachdem der Hämoglobinwert auf unter 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.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegenüber Darbepoetin alfa, r-HuEPO oder einem der sonstigen Bestandteile.

Schwer kontrollierbarer Bluthochdruck.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

Der Blutdruck muss bei allen Patienten kontrolliert werden, insbesondere zu Beginn einer Nespo-Therapie. Bleibt der Blutdruck trotz Einleiten geeigneter Maßnahmen schwer kontrollierbar, kann der Hämoglobinwert möglicherweise durch eine Reduktion oder durch Aussetzen der Nespo-Dosis gesenkt werden (siehe Abschnitt 4.2).

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 Nespo-Therapie, sollten unverzüglich die Ursachen hierfür gesucht werden. Ein Mangel an Eisen, Folsäure oder Vitamin B12 reduziert die Wirksamkeit von Wirkstoffen, die die Erythropoese stimulieren 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.

Erythroblastopenien, durch neutralisierende Antikörper gegen Erythropoetin ausgelöst, wurden im Zusammenhang mit rekombinanten erythropoetischen Proteinen, einschließlich Darbepoetin alfa, berichtet. Dies wurde überwiegend bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz berichtet, die

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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 Darbepoetin alfa umgestellt werden (siehe Abschnitt 4.8).

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

Bei Patienten mit Sichelzellanämie oder Epilepsie muss Nespo mit Vorsicht angewendet werden.

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

Die Nadelschutzkappe des vorgefüllten Injektors enthält getrockneten Naturkautschuk (ein Latexderivat), der Allergien verursachen kann.

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 Ereignisse und Shunt-Thrombosen beobachtet, wenn Wirkstoffe, die die Erythropoese stimulieren, angewendet wurden, um einen Zielhämoglobinwert von über 12 g/dl (7,5 mmol/l) zu erreichen.

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.

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

Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

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

Bei Patienten mit chronischem Nierenversagen und klinisch evidenter ischämischer Herzerkrankung oder dekompensierter Herzinsuffizienz muss der Zielhämoglobinwert individuell bestimmt werden. Ein oberer Grenzwert von 12 g/dl (7,5 mmol/l) sollte bei diesen Patienten angestrebt werden, es sei denn, schwere Symptome, wie z.B. Angina pectoris, machen ein anderes Vorgehen notwendig.

Die Serum-Kaliumspiegel müssen während der Nespo-Therapie regelmäßig kontrolliert werden. Nach Nespo-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 Nespo-Anwendung in Betracht gezogen werden, bis sich der Spiegel normalisiert hat.

Tumorpatienten

Auswirkungen auf 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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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 Nespo und anderen, die Erythropoese stimulierenden Wirkstoffen:

- 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. ESAs 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. ESAs 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 Nespo mit anderen Substanzen hin. Jedoch besteht potentiell die Möglichkeit einer Wechselwirkung mit Arzneimitteln, die stark an Erythrozyten binden, z.B. Ciclosporin und Tacrolimus. Wird Darbepoetin alfa zusammen mit einem dieser Arzneistoffe angewendet, müssen die Blutspiegel dieser Arzneimittel kontrolliert und die Dosis dem steigenden Hämoglobinwert angepasst werden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Für Nespo sind keine klinischen Daten zur Anwendung in der Schwangerschaft verfügbar.

Studien bei Tieren geben keine Hinweise auf eine direkte schädigende Wirkung in Bezug auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung.

Eine Verordnung für Schwangere sollte mit Vorsicht erfolgen.

Da keine klinischen Erfahrungen mit stillenden Frauen vorliegen, darf Nespo in der Stillzeit nicht angewendet werden. Wenn eine Nespo-Therapie absolut indiziert ist, muss das Stillen beendet werden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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

Bei der Anwendung von Nespo wurden keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beobachtet.

4.8 Nebenwirkungen

Allgemein

Es wurde über schwerwiegende allergische Reaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktionen, Angioödeme, Dyspnoe, Hautrötungen und Urtikaria in Verbindung mit Darbepoetin alfa berichtet.

Erfahrungen aus klinischen Studien

Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

Die dargelegten Daten aus kontrollierten Studien schlossen 1357 Patienten ein, 766 die Nespo erhielten, und 591 Patienten, die r-HuEPO erhielten. In der Nespo-Gruppe erhielten 83% eine Dialyse und 17 % erhielten keine Dialyse.

Schmerzen an der Einstichstelle, die auf die Behandlung zurückgeführt werden, traten in Studien, in welchen Nespo als subkutane Injektion angewendet wurde, auf. Diese wurden im Vergleich zur r-HuEPO-Anwendung häufiger beobachtet. Die Beschwerden an der Einstichstelle waren im Allgemeinen leicht und von vorübergehender Art und traten überwiegend nach der ersten Injektion auf.

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen, die in kontrollierten klinischen Studien mit der Behandlung mit Nespo in Zusammenhang gebracht wurden, ist folgende:

Systemorganklassen gemäß MedDRA	**Häufigkeit**	**Nebenwirkungen**
Herzerkrankungen	Sehr häufig (≥1/10)	Bluthochdruck
Erkankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig (≥1/100, <1/10)	Rash/Erytheme
Gefäßerkrankungen	Gelegentlich (≥1/1.000, <1/100)	Thromboembolische Ereignisse
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig (≥1/100, <1/10)	Schmerzen an der Einstichstelle

Tumorpatienten

Die Nebenwirkungen wurden basierend auf gepoolten Daten von sieben randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien mit Nespo, die insgesamt 2112 Patienten (Nespo 1200, Placebo 912) umfassten, bestimmt. In diese klinischen Studien wurden Patienten mit soliden Tumoren (d.h. Bronchial-, Mamma-, Kolon-, Ovarialkarzinome) und lymphoiden malignen Erkrankungen (d.h. Lymphome, Multiple Myelome) eingeschlossen.

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen, die in kontrollierten klinischen Studien mit der Behandlung mit Nespo in Zusammenhang gebracht wurden, ist folgende:

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Systemorganklassen gemäß MedDRA	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig (≥1/100, <1/10)	Rash/Erytheme
Gefäßerkrankungen	Häufig (≥1/100, <1/10)	Thromboembolische Ereignisse einschließlich pulmonaler Embolien
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig (≥1/10)	Ödeme
	Häufig (≥1/100, <1/10)	Schmerzen an der Einstichstelle

Erfahrungen nach der Zulassung

Die nachfolgenden Nebenwirkungen wurden während der Anwendung von Nespo nach der Zulassung identifiziert:

- Erythroblastopenie: In Einzelfällen wurde in Verbindung mit einer Nespo-Therapie bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, 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 Nespo-Therapie abgebrochen werden und die Patienten dürfen nicht auf ein anderes rekombinantes Erythropoetin umgestellt werden (siehe Abschnitt 4.4).

- Allergische Reaktionen, einschließlich anaphylaktischer Reaktionen, Angioödeme, Hautrötungen und Urtikaria.

- Krampfanfälle

4.9 Überdosierung

Die therapeutische Breite von Nespo ist sehr groß. Selbst bei sehr hohen Serumspiegeln wurden keine Symptome einer Überdosierung beobachtet.

Im Falle einer Polyglobulie sollte Nespo vorübergehend abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2). Falls klinisch indiziert, kann eine Phlebotomie durchgeführt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antianämikum, ATC Code: B03XA02.

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.

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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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.

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 Dosisbedarfes hatte, wenn es als einzelne Injektion entweder alle drei Wochen, alle zwei Wochen oder einmal wöchentlich verabreicht wurde.

In einer randomisierten, doppelblinden, multinationalen Studie wurde die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit einer alle 3 Wochen erfolgenden Nespo-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 Nespo alle 3 Wochen, die andere Gruppe 2,25 µg/kg Nespo 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 (d.h. bei der ersten Dosisreduktion auf 300 µg in der Gruppe, die Nespo alle 3 Wochen erhielt und auf 1,35 µg/kg in der Gruppe, die eine wöchentliche Dosierung erhielt). In der Gruppe, in der Nespo alle 3 Wochen angewendet wurde, benötigten 72% der Patienten eine Dosisreduktion. In der Gruppe, in der Nespo 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 Nespo 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, wurde 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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

unterschiedliche Thromboseinzidenz und den damit verbundenen Komplikationen zwischen der Kontrollgruppe und der mit ESAs behandelten Gruppe erklären.

Zudem wurde ein systematischer Review von 57 klinischen Studien mit insgesamt 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.

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 Nespo 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 pharmakokinetischen Profile für den Erhebungszeitraum von bis zu einer Woche (168 Stunden) nach einer einzeln angewendeten subkutanen oder intravenösen Dosis wurden untersucht, um die Pharmakokinetik von Darbepoetin alfa bei dialyse- oder nicht-dialysepflichtigen pädiatrischen Patienten (3 bis 16 Jahre) mit chronischer Niereninsuffizienz zu bestimmen. Ein Vergleich mit den pharmakokinetischen Profilen von erwachsenen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, bei denen der gleiche Erhebungszeitraum untersucht wurde, ergab, dass die Pharmakokinetik von Darbepoetin alfa bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz vergleichbar war. Nach intravenöser Anwendung wurde 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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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 bis 8 µg/kg wöchentlich und 3 bis 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 Nespo alle drei Wochen in Kombination mit Chemotherapie behandelt wurden, wurde durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Studie ermöglichen 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 Nespo 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 Knochenmarkfibrose und Milzhypertrophie als auch eine Verbreiterung des EKG-QRS-Komplexes bei Hunden ein, jedoch wurden weder Herzrhythmusstörungen noch Veränderungen des QT-Intervalls beobachtet.

Nespo 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 postnatale Entwicklung. Die Plazentagängigkeit war minimal. Es wurde keine Veränderung der Fertilität festgestellt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumdihydrogenphosphat,
Dinatriumhydrogenphosphat,
Natriumchlorid,
Polysorbat 80,
Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien vorliegen, darf Nespo nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden oder als Infusion zusammen mit anderen Arzneimitteln gegeben werden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).
Nicht einfrieren.
Behältnis in der Umverpackung lagern, um es vor Licht zu schützen.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Eine Packung enthält einen bzw. vier vorgefüllte(n) Injektor(en) mit 30 µg Nespo Injektionslösung in 0,3 ml (100 µg/ml).

Die Spritze in dem Injektor ist aus Glas (Glasart I) mit einer 27 Gauge Injektionsnadel aus rostfreiem Stahl hergestellt. Die Nadelschutzkappe des vorgefüllten Injektors enthält getrockneten Naturkautschuk (ein Latexderivat). Siehe Abschnitt 4.4.

Möglicherweise werden nicht alle Packungen in den Handel gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Schachtel beinhaltet einen Beipackzettel mit einer vollständigen Anleitung zur Benutzung und Handhabung des vorgefüllten Injektors.

Der mit Nespo vorgefüllte Injektor (SureClick) gibt die gesamte Dosis jeder Darreichung ab.

Nespo ist ein steriles, aber nicht konserviertes Produkt. Es darf nicht mehr als eine Dosis pro vorgefülltem Injektor angewendet werden. Jeder vorgefüllte Injektor darf nur einmal verwendet werden. Jegliches in dem vorgefüllten Injektor verbleibende Arzneimittel muss verworfen werden.

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

Die Einstichstelle sollte gewechselt werden, um Beschwerden an der Injektionsstelle zu vermeiden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Verpackungsmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Mailand
Italien

Arzneimittel nicht länger zugelassen

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/01/184/050 (1-er Packung)
EU/1/01/184/062 (4-er Packung)

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Zulassung: 8. Juni 2001
Datum der letzten Verlängerung: 19. Mai 2006

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel- Agentur (EMEA) http://www.emea.europa.eu/ verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nespo 40 Mikrogramm Injektionslösung in einem vorgefüllten Injektor.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder vorgefüllte Injektor enthält 40 Mikrogramm Darbepoetin alfa in 0,4 ml (100 µg/ml).

Darbepoetin alfa wird gentechnologisch mit Hilfe von Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-K1) hergestellt.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektionszubereitung) in einem vorgefüllten Injektor (SureClick).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung der symptomatischen Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten.

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

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

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

Nespo (SureClick) ist gebrauchsfertig in einem vorgefüllten Injektor erhältlich. Nespo Injektionslösung in einem vorgefüllten Injektor darf nur subkutan angewendet werden. Hinweise für die Anwendung, Handhabung und Entsorgung siehe Abschnitt 6.6.

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. Nespo 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.

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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

(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 Nespo besteht aus zwei Phasen, der Korrekturphase und der Erhaltungsphase. Die Anleitung erfolgt im Folgenden separat für erwachsene und pädiatrische Patienten. Die Behandlung von pädiatrischen Patienten, die jünger als 1 Jahr sind, wurde nicht untersucht.

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. Bei nicht-dialysepflichtigen Patienten kann Nespo 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 circa 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

In der Erhaltungsphase kann Nespo einmal pro Woche oder einmal alle 2 Wochen angewendet werden. Dialysepatienten, die von einer wöchentlichen Dosierung auf eine Nespo-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 2 Wochen erreicht worden ist, kann Nespo bei nicht-dialysepflichtigen Patienten subkutan auch einmal monatlich angewendet werden. Die Dosis 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 circa 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 sollten engmaschig überwacht werden, um sicherzustellen, dass die niedrigste zugelassene Dosis von Nespo angewandt wird, um die Symptome der Anämie adäquat zu kontrollieren.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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, so dass 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 Nespo-Anwendung umgestellt werden können. Die wöchentliche Anfangsdosis von Nespo (µg/Woche) kann bestimmt werden durch Division der wöchentlichen Gesamtdosis von r-HuEPO (I.E./Woche) durch 200. Die zweiwöchentliche Anfangsdosis von Nespo (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 Nespo umgestellt, sollte die gleiche Applikationsart gewählt werden und der Hämoglobinwert wöchentlich oder alle zwei Wochen kontrolliert werden.

Pädiatrische Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

Korrekturphase

Bei pädiatrischen Patienten ≥ 11 Jahre beträgt die Anfangsdosis bei subkutaner oder intravenöser Anwendung 0,45 µg/kg Körpergewicht als einzelne Injektion einmal pro Woche. Bei nicht-dialysepflichtigen Patienten kann Nespo 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 circa 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.

Eine Anleitung bezüglich der Hämoglobinkorrektur für pädiatrische Patienten im Alter von 1 – 10 Jahren ist nicht verfügbar.

Erhaltungsphase

Bei pädiatrischen Patienten ≥ 11 Jahre kann Nespo in der Erhaltungsphase einmal pro Woche oder einmal alle 2 Wochen angewendet werden. Dialysepatienten, die von einer wöchentlichen Dosierung auf eine Nespo-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 2 Wochen erreicht worden ist, kann Nespo bei nicht-dialysepflichtigen Patienten subkutan auch einmal monatlich angewendet werden. Die Dosis sollte hierbei der doppelten Dosis der zweiwöchentlichen Anwendung entsprechen.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Bei pädiatrischen Patienten im Alter von 1-18 Jahren haben klinische Daten gezeigt, dass pädiatrische Patienten, die r-HuEPO zwei- oder dreimal pro Woche erhalten, auf eine wöchentliche Nespo-Anwendung und solche, die r-HuEPO einmal pro Woche erhalten, auf eine zweiwöchentliche Nespo-Anwendung umgestellt werden können. Die wöchentliche oder zweiwöchentliche Anfangsdosis von Nespo (µg/Woche) bei pädiatrischen Patienten kann durch Division der wöchentlichen Gesamtdosis von r-HuEPO (I.E./Woche) durch 240 bestimmt werden. Wegen individueller Schwankungsmöglichkeiten muss die Einstellung der optimalen therapeutischen Dosis bei jedem Patienten individuell erfolgen. Wird von r-HuEPO auf Nespo 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 circa 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 sollten engmaschig überwacht werden, um sicherzustellen, dass die niedrigste zugelassene Dosis von Nespo angewandt wird, um die Symptome der Anämie adäquat zu kontrollieren.

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, so dass entsprechende Dosisanpassungen zur Erhaltung des gewünschten Hämoglobinwertes durchgeführt werden können.

Behandlung der symptomatischen, chemotherapieinduzierten Anämie bei Tumorpatienten

Nespo 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 Körpergewicht), bei Anwendung einmal alle 3 Wochen. Alternativ kann eine wöchentliche Dosierung von 2,25 µg/kg Körpergewicht angewendet werden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Sofern der Patient nach 9 Wochen ein nur unzureichendes klinisches Ansprechen zeigt (Fatigue, Hämoglobinanstieg), ist eine weitere Therapie möglicherweise nicht wirksam.

Die Behandlung mit Nespo sollte ungefähr 4 Wochen nach Beendigung der Chemotherapie abgesetzt werden.

Wenn das therapeutische Ziel für den einzelnen Patienten erreicht wurde, muss eine Dosisreduktion um 25-50% erfolgen, um sicherzustellen, dass die niedrigste zugelassene Dosis von Nespo angewandt wird, um den Hämoglobinwert in einem Bereich zu halten, in dem die Symptome der Anämie adäquat 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 Nespo muss vorübergehend ausgesetzt werden, falls der Hämoglobinwert 13 g/dl (8,1 mmol/l) übersteigt. Nachdem der Hämoglobinwert auf unter 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.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegenüber Darbepoetin alfa, r-HuEPO oder einem der sonstigen Bestandteile.

Schwer kontrollierbarer Bluthochdruck.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

Der Blutdruck muss bei allen Patienten kontrolliert werden, insbesondere zu Beginn einer Nespo-Therapie. Bleibt der Blutdruck trotz Einleiten geeigneter Maßnahmen schwer kontrollierbar, kann der Hämoglobinwert möglicherweise durch eine Reduktion oder durch Aussetzen der Nespo-Dosis gesenkt werden (siehe Abschnitt 4.2).

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 Nespo-Therapie, sollten unverzüglich die Ursachen hierfür gesucht werden. Ein Mangel an Eisen, Folsäure oder Vitamin B12 reduziert die Wirksamkeit von Wirkstoffen, die die Erythropoese stimulieren 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.

Erythroblastopenien, durch neutralisierende Antikörper gegen Erythropoetin ausgelöst, wurden im Zusammenhang mit rekombinanten erythropoetischen Proteinen, einschließlich Darbepoetin alfa, berichtet. Dies wurde überwiegend bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz berichtet, die

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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 Darbepoetin alfa umgestellt werden (siehe Abschnitt 4.8).

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

Bei Patienten mit Sichelzellanämie oder Epilepsie muss Nespo mit Vorsicht angewendet werden.

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

Die Nadelschutzkappe des vorgefüllten Injektors enthält getrockneten Naturkautschuk (ein Latexderivat), der Allergien verursachen kann.

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 Ereignisse und Shunt-Thrombosen beobachtet, wenn Wirkstoffe, die die Erythropoese stimulieren, angewendet wurden, um einen Zielhämoglobinwert von über 12 g/dl (7,5 mmol/l) zu erreichen.

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.

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

Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

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

Bei Patienten mit chronischem Nierenversagen und klinisch evidenter ischämischer Herzerkrankung oder dekompensierter Herzinsuffizienz muss der Zielhämoglobinwert individuell bestimmt werden. Ein oberer Grenzwert von 12 g/dl (7,5 mmol/l) sollte bei diesen Patienten angestrebt werden, es sei denn, schwere Symptome, wie z.B. Angina pectoris, machen ein anderes Vorgehen notwendig.

Die Serum-Kaliumspiegel müssen während der Nespo-Therapie regelmäßig kontrolliert werden. Nach Nespo-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 Nespo-Anwendung in Betracht gezogen werden, bis sich der Spiegel normalisiert hat.

Tumorpatienten

Auswirkungen auf 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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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 Nespo und anderen, die Erythropoese stimulierenden Wirkstoffen:

- 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. ESAs 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. ESAs 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 Nespo mit anderen Substanzen hin. Jedoch besteht potentiell die Möglichkeit einer Wechselwirkung mit Arzneimitteln, die stark an Erythrozyten binden, z.B. Ciclosporin und Tacrolimus. Wird Darbepoetin alfa zusammen mit einem dieser Arzneistoffe angewendet, müssen die Blutspiegel dieser Arzneimittel kontrolliert und die Dosis dem steigenden Hämoglobinwert angepasst werden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Für Nespo sind keine klinischen Daten zur Anwendung in der Schwangerschaft verfügbar.

Studien bei Tieren geben keine Hinweise auf eine direkte schädigende Wirkung in Bezug auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung.

Eine Verordnung für Schwangere sollte mit Vorsicht erfolgen.

Da keine klinischen Erfahrungen mit stillenden Frauen vorliegen, darf Nespo in der Stillzeit nicht angewendet werden. Wenn eine Nespo-Therapie absolut indiziert ist, muss das Stillen beendet werden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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

Bei der Anwendung von Nespo wurden keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beobachtet.

4.8 Nebenwirkungen

Allgemein

Es wurde über schwerwiegende allergische Reaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktionen, Angioödeme, Dyspnoe, Hautrötungen und Urtikaria in Verbindung mit Darbepoetin alfa berichtet.

Erfahrungen aus klinischen Studien

Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

Die dargelegten Daten aus kontrollierten Studien schlossen 1357 Patienten ein, 766 die Nespo erhielten, und 591 Patienten, die r-HuEPO erhielten. In der Nespo-Gruppe erhielten 83% eine Dialyse und 17 % erhielten keine Dialyse.

Schmerzen an der Einstichstelle, die auf die Behandlung zurückgeführt werden, traten in Studien, in welchen Nespo als subkutane Injektion angewendet wurde, auf. Diese wurden im Vergleich zur r-HuEPO-Anwendung häufiger beobachtet. Die Beschwerden an der Einstichstelle waren im Allgemeinen leicht und von vorübergehender Art und traten überwiegend nach der ersten Injektion auf.

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen, die in kontrollierten klinischen Studien mit der Behandlung mit Nespo in Zusammenhang gebracht wurden, ist folgende:

Systemorganklassen gemäß MedDRA	**Häufigkeit**	**Nebenwirkungen**
Herzerkrankungen	Sehr häufig (≥1/10)	Bluthochdruck
Erkankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig (≥1/100, <1/10)	Rash/Erytheme
Gefäßerkrankungen	Gelegentlich (≥1/1.000, <1/100)	Thromboembolische Ereignisse
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig (≥1/100, <1/10)	Schmerzen an der Einstichstelle

Tumorpatienten

Die Nebenwirkungen wurden basierend auf gepoolten Daten von sieben randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien mit Nespo, die insgesamt 2112 Patienten (Nespo 1200, Placebo 912) umfassten, bestimmt. In diese klinischen Studien wurden Patienten mit soliden Tumoren (d.h. Bronchial-, Mamma-, Kolon-, Ovarialkarzinome) und lymphoiden malignen Erkrankungen (d.h. Lymphome, Multiple Myelome) eingeschlossen.

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen, die in kontrollierten klinischen Studien mit der Behandlung mit Nespo in Zusammenhang gebracht wurden, ist folgende:

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Systemorganklassen gemäß MedDRA	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig (≥1/100, <1/10)	Rash/Erytheme
Gefäßerkrankungen	Häufig (≥1/100, <1/10)	Thromboembolische Ereignisse einschließlich pulmonaler Embolien
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig (≥1/10)	Ödeme
	Häufig (≥1/100, <1/10)	Schmerzen an der Einstichstelle

Erfahrungen nach der Zulassung

Die nachfolgenden Nebenwirkungen wurden während der Anwendung von Nespo nach der Zulassung identifiziert:

- Erythroblastopenie: In Einzelfällen wurde in Verbindung mit einer Nespo-Therapie bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, 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 Nespo-Therapie abgebrochen werden und die Patienten dürfen nicht auf ein anderes rekombinantes Erythropoetin umgestellt werden (siehe Abschnitt 4.4).

- Allergische Reaktionen, einschließlich anaphylaktischer Reaktionen, Angioödeme, Hautrötungen und Urtikaria.

- Krampfanfälle

4.9 Überdosierung

Die therapeutische Breite von Nespo ist sehr groß. Selbst bei sehr hohen Serumspiegeln wurden keine Symptome einer Überdosierung beobachtet.

Im Falle einer Polyglobulie sollte Nespo vorübergehend abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2). Falls klinisch indiziert, kann eine Phlebotomie durchgeführt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antianämikum, ATC Code: B03XA02.

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.

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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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.

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 Dosisbedarfes hatte, wenn es als einzelne Injektion entweder alle drei Wochen, alle zwei Wochen oder einmal wöchentlich verabreicht wurde.

In einer randomisierten, doppelblinden, multinationalen Studie wurde die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit einer alle 3 Wochen erfolgenden Nespo-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 Nespo alle 3 Wochen, die andere Gruppe 2,25 µg/kg Nespo 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 (d.h. bei der ersten Dosisreduktion auf 300 µg in der Gruppe, die Nespo alle 3 Wochen erhielt und auf 1,35 µg/kg in der Gruppe, die eine wöchentliche Dosierung erhielt). In der Gruppe, in der Nespo alle 3 Wochen angewendet wurde, benötigten 72% der Patienten eine Dosisreduktion. In der Gruppe, in der Nespo 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 Nespo 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, wurde 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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

unterschiedliche Thromboseinzidenz und den damit verbundenen Komplikationen zwischen der Kontrollgruppe und der mit ESAs behandelten Gruppe erklären.

Zudem wurde ein systematischer Review von 57 klinischen Studien mit insgesamt 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.

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 Nespo 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 pharmakokinetischen Profile für den Erhebungszeitraum von bis zu einer Woche (168 Stunden) nach einer einzeln angewendeten subkutanen oder intravenösen Dosis wurden untersucht, um die Pharmakokinetik von Darbepoetin alfa bei dialyse- oder nicht-dialysepflichtigen pädiatrischen Patienten (3 bis 16 Jahre) mit chronischer Niereninsuffizienz zu bestimmen. Ein Vergleich mit den pharmakokinetischen Profilen von erwachsenen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, bei denen der gleiche Erhebungszeitraum untersucht wurde, ergab, dass die Pharmakokinetik von Darbepoetin alfa bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz vergleichbar war. Nach intravenöser Anwendung wurde 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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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 bis 8 µg/kg wöchentlich und 3 bis 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 Nespo alle drei Wochen in Kombination mit Chemotherapie behandelt wurden, wurde durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Studie ermöglichen 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 Nespo 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 Knochenmarkfibrose und Milzhypertrophie als auch eine Verbreiterung des EKG-QRS-Komplexes bei Hunden ein, jedoch wurden weder Herzrhythmusstörungen noch Veränderungen des QT-Intervalls beobachtet.

Nespo 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 postnatale Entwicklung. Die Plazentagängigkeit war minimal. Es wurde keine Veränderung der Fertilität festgestellt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumdihydrogenphosphat,
Dinatriumhydrogenphosphat,
Natriumchlorid,
Polysorbat 80,
Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien vorliegen, darf Nespo nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden oder als Infusion zusammen mit anderen Arzneimitteln gegeben werden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).
Nicht einfrieren.
Behältnis in der Umverpackung lagern, um es vor Licht zu schützen.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Eine Packung enthält einen bzw. vier vorgefüllte(n) Injektor(en) mit 40 µg Nespo Injektionslösung in 0,4 ml (100 µg/ml).

Die Spritze in dem Injektor ist aus Glas (Glasart I) mit einer 27 Gauge Injektionsnadel aus rostfreiem Stahl hergestellt. Die Nadelschutzkappe des vorgefüllten Injektors enthält getrockneten Naturkautschuk (ein Latexderivat). Siehe Abschnitt 4.4.

Möglicherweise werden nicht alle Packungen in den Handel gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Schachtel beinhaltet einen Beipackzettel mit einer vollständigen Anleitung zur Benutzung und Handhabung des vorgefüllten Injektors.

Der mit Nespo vorgefüllte Injektor (SureClick) gibt die gesamte Dosis jeder Darreichung ab.

Nespo ist ein steriles, aber nicht konserviertes Produkt. Es darf nicht mehr als eine Dosis pro vorgefülltem Injektor angewendet werden. Jeder vorgefüllte Injektor darf nur einmal verwendet werden. Jegliches in dem vorgefüllten Injektor verbleibende Arzneimittel muss verworfen werden.

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

Die Einstichstelle sollte gewechselt werden, um Beschwerden an der Injektionsstelle zu vermeiden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Verpackungsmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Mailand
Italien

Arzneimittel nicht länger zugelassen

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/01/184/051 (1-er Packung)
EU/1/01/184/063 (4-er Packung)

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Zulassung: 8. Juni 2001
Datum der letzten Verlängerung: 19. Mai 2006

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel- Agentur (EMEA) http://www.emea.europa.eu/ verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nespo 50 Mikrogramm Injektionslösung in einem vorgefüllten Injektor.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder vorgefüllte Injektor enthält 50 Mikrogramm Darbepoetin alfa in 0,5 ml (100 µg/ml).

Darbepoetin alfa wird gentechnologisch mit Hilfe von Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-K1) hergestellt.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektionszubereitung) in einem vorgefüllten Injektor (SureClick).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung der symptomatischen Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten.

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

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

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

Nespo (SureClick) ist gebrauchsfertig in einem vorgefüllten Injektor erhältlich. Nespo Injektionslösung in einem vorgefüllten Injektor darf nur subkutan angewendet werden. Hinweise für die Anwendung, Handhabung und Entsorgung siehe Abschnitt 6.6.

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. Nespo 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.

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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

(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 Nespo besteht aus zwei Phasen, der Korrekturphase und der Erhaltungsphase. Die Anleitung erfolgt im Folgenden separat für erwachsene und pädiatrische Patienten. Die Behandlung von pädiatrischen Patienten, die jünger als 1 Jahr sind, wurde nicht untersucht.

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. Bei nicht-dialysepflichtigen Patienten kann Nespo 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 circa 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

In der Erhaltungsphase kann Nespo einmal pro Woche oder einmal alle 2 Wochen angewendet werden. Dialysepatienten, die von einer wöchentlichen Dosierung auf eine Nespo-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 2 Wochen erreicht worden ist, kann Nespo bei nicht-dialysepflichtigen Patienten subkutan auch einmal monatlich angewendet werden. Die Dosis 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 circa 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 sollten engmaschig überwacht werden, um sicherzustellen, dass die niedrigste zugelassene Dosis von Nespo angewandt wird, um die Symptome der Anämie adäquat zu kontrollieren.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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, so dass 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 Nespo-Anwendung umgestellt werden können. Die wöchentliche Anfangsdosis von Nespo (µg/Woche) kann bestimmt werden durch Division der wöchentlichen Gesamtdosis von r-HuEPO (I.E./Woche) durch 200. Die zweiwöchentliche Anfangsdosis von Nespo (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 Nespo umgestellt, sollte die gleiche Applikationsart gewählt werden und der Hämoglobinwert wöchentlich oder alle zwei Wochen kontrolliert werden.

Pädiatrische Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

Korrekturphase

Bei pädiatrischen Patienten ≥ 11 Jahre beträgt die Anfangsdosis bei subkutaner oder intravenöser Anwendung 0,45 µg/kg Körpergewicht als einzelne Injektion einmal pro Woche. Bei nicht-dialysepflichtigen Patienten kann Nespo 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 circa 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.

Eine Anleitung bezüglich der Hämoglobinkorrektur für pädiatrische Patienten im Alter von 1 – 10 Jahren ist nicht verfügbar.

Erhaltungsphase

Bei pädiatrischen Patienten ≥ 11 Jahre kann Nespo in der Erhaltungsphase einmal pro Woche oder einmal alle 2 Wochen angewendet werden. Dialysepatienten, die von einer wöchentlichen Dosierung auf eine Nespo-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 2 Wochen erreicht worden ist, kann Nespo bei nicht-dialysepflichtigen Patienten subkutan auch einmal monatlich angewendet werden. Die Dosis sollte hierbei der doppelten Dosis der zweiwöchentlichen Anwendung entsprechen.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Bei pädiatrischen Patienten im Alter von 1-18 Jahren haben klinische Daten gezeigt, dass pädiatrische Patienten, die r-HuEPO zwei- oder dreimal pro Woche erhalten, auf eine wöchentliche Nespo-Anwendung und solche, die r-HuEPO einmal pro Woche erhalten, auf eine zweiwöchentliche Nespo-Anwendung umgestellt werden können. Die wöchentliche oder zweiwöchentliche Anfangsdosis von Nespo (µg/Woche) bei pädiatrischen Patienten kann durch Division der wöchentlichen Gesamtdosis von r-HuEPO (I.E./Woche) durch 240 bestimmt werden. Wegen individueller Schwankungsmöglichkeiten muss die Einstellung der optimalen therapeutischen Dosis bei jedem Patienten individuell erfolgen. Wird von r-HuEPO auf Nespo 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 circa 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 sollten engmaschig überwacht werden, um sicherzustellen, dass die niedrigste zugelassene Dosis von Nespo angewandt wird, um die Symptome der Anämie adäquat zu kontrollieren.

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, so dass entsprechende Dosisanpassungen zur Erhaltung des gewünschten Hämoglobinwertes durchgeführt werden können.

Behandlung der symptomatischen, chemotherapieinduzierten Anämie bei Tumorpatienten

Nespo 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 Körpergewicht), bei Anwendung einmal alle 3 Wochen. Alternativ kann eine wöchentliche Dosierung von 2,25 µg/kg Körpergewicht angewendet werden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Sofern der Patient nach 9 Wochen ein nur unzureichendes klinisches Ansprechen zeigt (Fatigue, Hämoglobinanstieg), ist eine weitere Therapie möglicherweise nicht wirksam.

Die Behandlung mit Nespo sollte ungefähr 4 Wochen nach Beendigung der Chemotherapie abgesetzt werden.

Wenn das therapeutische Ziel für den einzelnen Patienten erreicht wurde, muss eine Dosisreduktion um 25-50% erfolgen, um sicherzustellen, dass die niedrigste zugelassene Dosis von Nespo angewandt wird, um den Hämoglobinwert in einem Bereich zu halten, in dem die Symptome der Anämie adäquat 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 Nespo muss vorübergehend ausgesetzt werden, falls der Hämoglobinwert 13 g/dl (8,1 mmol/l) übersteigt. Nachdem der Hämoglobinwert auf unter 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.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegenüber Darbepoetin alfa, r-HuEPO oder einem der sonstigen Bestandteile.

Schwer kontrollierbarer Bluthochdruck.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

Der Blutdruck muss bei allen Patienten kontrolliert werden, insbesondere zu Beginn einer Nespo-Therapie. Bleibt der Blutdruck trotz Einleiten geeigneter Maßnahmen schwer kontrollierbar, kann der Hämoglobinwert möglicherweise durch eine Reduktion oder durch Aussetzen der Nespo-Dosis gesenkt werden (siehe Abschnitt 4.2).

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 Nespo-Therapie, sollten unverzüglich die Ursachen hierfür gesucht werden. Ein Mangel an Eisen, Folsäure oder Vitamin B12 reduziert die Wirksamkeit von Wirkstoffen, die die Erythropoese stimulieren 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.

Erythroblastopenien, durch neutralisierende Antikörper gegen Erythropoetin ausgelöst, wurden im Zusammenhang mit rekombinanten erythropoetischen Proteinen, einschließlich Darbepoetin alfa, berichtet. Dies wurde überwiegend bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz berichtet, die

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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 Darbepoetin alfa umgestellt werden (siehe Abschnitt 4.8).

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

Bei Patienten mit Sichelzellanämie oder Epilepsie muss Nespo mit Vorsicht angewendet werden.

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

Die Nadelschutzkappe des vorgefüllten Injektors enthält getrockneten Naturkautschuk (ein Latexderivat), der Allergien verursachen kann.

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 Ereignisse und Shunt-Thrombosen beobachtet, wenn Wirkstoffe, die die Erythropoese stimulieren, angewendet wurden, um einen Zielhämoglobinwert von über 12 g/dl (7,5 mmol/l) zu erreichen.

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.

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

Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

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

Bei Patienten mit chronischem Nierenversagen und klinisch evidenter ischämischer Herzerkrankung oder dekompensierter Herzinsuffizienz muss der Zielhämoglobinwert individuell bestimmt werden. Ein oberer Grenzwert von 12 g/dl (7,5 mmol/l) sollte bei diesen Patienten angestrebt werden, es sei denn, schwere Symptome, wie z.B. Angina pectoris, machen ein anderes Vorgehen notwendig.

Die Serum-Kaliumspiegel müssen während der Nespo-Therapie regelmäßig kontrolliert werden. Nach Nespo-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 Nespo-Anwendung in Betracht gezogen werden, bis sich der Spiegel normalisiert hat.

Tumorpatienten

Auswirkungen auf 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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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 Nespo und anderen, die Erythropoese stimulierenden Wirkstoffen:

- 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. ESAs 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. ESAs 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 Nespo mit anderen Substanzen hin. Jedoch besteht potentiell die Möglichkeit einer Wechselwirkung mit Arzneimitteln, die stark an Erythrozyten binden, z.B. Ciclosporin und Tacrolimus. Wird Darbepoetin alfa zusammen mit einem dieser Arzneistoffe angewendet, müssen die Blutspiegel dieser Arzneimittel kontrolliert und die Dosis dem steigenden Hämoglobinwert angepasst werden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Für Nespo sind keine klinischen Daten zur Anwendung in der Schwangerschaft verfügbar.

Studien bei Tieren geben keine Hinweise auf eine direkte schädigende Wirkung in Bezug auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung.

Eine Verordnung für Schwangere sollte mit Vorsicht erfolgen.

Da keine klinischen Erfahrungen mit stillenden Frauen vorliegen, darf Nespo in der Stillzeit nicht angewendet werden. Wenn eine Nespo-Therapie absolut indiziert ist, muss das Stillen beendet werden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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

Bei der Anwendung von Nespo wurden keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beobachtet.

4.8 Nebenwirkungen

Allgemein

Es wurde über schwerwiegende allergische Reaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktionen, Angioödeme, Dyspnoe, Hautrötungen und Urtikaria in Verbindung mit Darbepoetin alfa berichtet.

Erfahrungen aus klinischen Studien

Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

Die dargelegten Daten aus kontrollierten Studien schlossen 1357 Patienten ein, 766 die Nespo erhielten, und 591 Patienten, die r-HuEPO erhielten. In der Nespo-Gruppe erhielten 83% eine Dialyse und 17 % erhielten keine Dialyse.

Schmerzen an der Einstichstelle, die auf die Behandlung zurückgeführt werden, traten in Studien, in welchen Nespo als subkutane Injektion angewendet wurde, auf. Diese wurden im Vergleich zur r-HuEPO-Anwendung häufiger beobachtet. Die Beschwerden an der Einstichstelle waren im Allgemeinen leicht und von vorübergehender Art und traten überwiegend nach der ersten Injektion auf.

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen, die in kontrollierten klinischen Studien mit der Behandlung mit Nespo in Zusammenhang gebracht wurden, ist folgende:

Systemorganklassen gemäß MedDRA	**Häufigkeit**	**Nebenwirkungen**
Herzerkrankungen	Sehr häufig (≥1/10)	Bluthochdruck
Erkankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig (≥1/100, <1/10)	Rash/Erytheme
Gefäßerkrankungen	Gelegentlich (≥1/1.000, <1/100)	Thromboembolische Ereignisse
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig (≥1/100, <1/10)	Schmerzen an der Einstichstelle

Tumorpatienten

Die Nebenwirkungen wurden basierend auf gepoolten Daten von sieben randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien mit Nespo, die insgesamt 2112 Patienten (Nespo 1200, Placebo 912) umfassten, bestimmt. In diese klinischen Studien wurden Patienten mit soliden Tumoren (d.h. Bronchial-, Mamma-, Kolon-, Ovarialkarzinome) und lymphoiden malignen Erkrankungen (d.h. Lymphome, Multiple Myelome) eingeschlossen.

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen, die in kontrollierten klinischen Studien mit der Behandlung mit Nespo in Zusammenhang gebracht wurden, ist folgende:

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Systemorganklassen gemäß MedDRA	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig (≥1/100, <1/10)	Rash/Erytheme
Gefäßerkrankungen	Häufig (≥1/100, <1/10)	Thromboembolische Ereignisse einschließlich pulmonaler Embolien
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig (≥1/10)	Ödeme
	Häufig (≥1/100, <1/10)	Schmerzen an der Einstichstelle

Erfahrungen nach der Zulassung

Die nachfolgenden Nebenwirkungen wurden während der Anwendung von Nespo nach der Zulassung identifiziert:

- Erythroblastopenie: In Einzelfällen wurde in Verbindung mit einer Nespo-Therapie bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, 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 Nespo-Therapie abgebrochen werden und die Patienten dürfen nicht auf ein anderes rekombinantes Erythropoetin umgestellt werden (siehe Abschnitt 4.4).

- Allergische Reaktionen, einschließlich anaphylaktischer Reaktionen, Angioödeme, Hautrötungen und Urtikaria.

- Krampfanfälle

4.9 Überdosierung

Die therapeutische Breite von Nespo ist sehr groß. Selbst bei sehr hohen Serumspiegeln wurden keine Symptome einer Überdosierung beobachtet.

Im Falle einer Polyglobulie sollte Nespo vorübergehend abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2). Falls klinisch indiziert, kann eine Phlebotomie durchgeführt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antianämikum, ATC Code: B03XA02.

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.

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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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.

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 Dosisbedarfes hatte, wenn es als einzelne Injektion entweder alle drei Wochen, alle zwei Wochen oder einmal wöchentlich verabreicht wurde.

In einer randomisierten, doppelblinden, multinationalen Studie wurde die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit einer alle 3 Wochen erfolgenden Nespo-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 Nespo alle 3 Wochen, die andere Gruppe 2,25 µg/kg Nespo 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 (d.h. bei der ersten Dosisreduktion auf 300 µg in der Gruppe, die Nespo alle 3 Wochen erhielt und auf 1,35 µg/kg in der Gruppe, die eine wöchentliche Dosierung erhielt). In der Gruppe, in der Nespo alle 3 Wochen angewendet wurde, benötigten 72% der Patienten eine Dosisreduktion. In der Gruppe, in der Nespo 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 Nespo 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, wurde 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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

unterschiedliche Thromboseinzidenz und den damit verbundenen Komplikationen zwischen der Kontrollgruppe und der mit ESAs behandelten Gruppe erklären.

Zudem wurde ein systematischer Review von 57 klinischen Studien mit insgesamt 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.

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 Nespo 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 pharmakokinetischen Profile für den Erhebungszeitraum von bis zu einer Woche (168 Stunden) nach einer einzeln angewendeten subkutanen oder intravenösen Dosis wurden untersucht, um die Pharmakokinetik von Darbepoetin alfa bei dialyse- oder nicht-dialysepflichtigen pädiatrischen Patienten (3 bis 16 Jahre) mit chronischer Niereninsuffizienz zu bestimmen. Ein Vergleich mit den pharmakokinetischen Profilen von erwachsenen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, bei denen der gleiche Erhebungszeitraum untersucht wurde, ergab, dass die Pharmakokinetik von Darbepoetin alfa bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz vergleichbar war. Nach intravenöser Anwendung wurde 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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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 bis 8 µg/kg wöchentlich und 3 bis 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 Nespo alle drei Wochen in Kombination mit Chemotherapie behandelt wurden, wurde durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Studie ermöglichen 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 Nespo 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 Knochenmarkfibrose und Milzhypertrophie als auch eine Verbreiterung des EKG-QRS-Komplexes bei Hunden ein, jedoch wurden weder Herzrhythmusstörungen noch Veränderungen des QT-Intervalls beobachtet.

Nespo 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 postnatale Entwicklung. Die Plazentagängigkeit war minimal. Es wurde keine Veränderung der Fertilität festgestellt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumdihydrogenphosphat,
Dinatriumhydrogenphosphat,
Natriumchlorid,
Polysorbat 80,
Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien vorliegen, darf Nespo nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden oder als Infusion zusammen mit anderen Arzneimitteln gegeben werden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).
Nicht einfrieren.
Behältnis in der Umverpackung lagern, um es vor Licht zu schützen.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Eine Packung enthält einen bzw. vier vorgefüllte(n) Injektor(en) mit 50 µg Nespo Injektionslösung in 0,5 ml (100 µg/ml).

Die Spritze in dem Injektor ist aus Glas (Glasart I) mit einer 27 Gauge Injektionsnadel aus rostfreiem Stahl hergestellt. Die Nadelschutzkappe des vorgefüllten Injektors enthält getrockneten Naturkautschuk (ein Latexderivat). Siehe Abschnitt 4.4.

Möglicherweise werden nicht alle Packungen in den Handel gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Schachtel beinhaltet einen Beipackzettel mit einer vollständigen Anleitung zur Benutzung und Handhabung des vorgefüllten Injektors.

Der mit Nespo vorgefüllte Injektor (SureClick) gibt die gesamte Dosis jeder Darreichung ab.

Nespo ist ein steriles, aber nicht konserviertes Produkt. Es darf nicht mehr als eine Dosis pro vorgefülltem Injektor angewendet werden. Jeder vorgefüllte Injektor darf nur einmal verwendet werden. Jegliches in dem vorgefüllten Injektor verbleibende Arzneimittel muss verworfen werden.

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

Die Einstichstelle sollte gewechselt werden, um Beschwerden an der Injektionsstelle zu vermeiden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Verpackungsmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Mailand
Italien

Arzneimittel nicht länger zugelassen

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/01/184/052 (1-er Packung)
EU/1/01/184/064 (4-er Packung)

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Zulassung: 8. Juni 2001
Datum der letzten Verlängerung: 19. Mai 2006

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel- Agentur (EMEA) http://www.emea.europa.eu/ verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nespo 60 Mikrogramm Injektionslösung in einem vorgefüllten Injektor.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder vorgefüllte Injektor enthält 60 Mikrogramm Darbepoetin alfa in 0,3 ml (200 µg/ml).

Darbepoetin alfa wird gentechnologisch mit Hilfe von Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-K1) hergestellt.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektionszubereitung) in einem vorgefüllten Injektor (SureClick).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung der symptomatischen Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten.

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

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

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

Nespo (SureClick) ist gebrauchsfertig in einem vorgefüllten Injektor erhältlich. Nespo Injektionslösung in einem vorgefüllten Injektor darf nur subkutan angewendet werden. Hinweise für die Anwendung, Handhabung und Entsorgung siehe Abschnitt 6.6.

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. Nespo 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.

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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

(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 Nespo besteht aus zwei Phasen, der Korrekturphase und der Erhaltungsphase. Die Anleitung erfolgt im Folgenden separat für erwachsene und pädiatrische Patienten. Die Behandlung von pädiatrischen Patienten, die jünger als 1 Jahr sind, wurde nicht untersucht.

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. Bei nicht-dialysepflichtigen Patienten kann Nespo 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 circa 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

In der Erhaltungsphase kann Nespo einmal pro Woche oder einmal alle 2 Wochen angewendet werden. Dialysepatienten, die von einer wöchentlichen Dosierung auf eine Nespo-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 2 Wochen erreicht worden ist, kann Nespo bei nicht-dialysepflichtigen Patienten subkutan auch einmal monatlich angewendet werden. Die Dosis 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 circa 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 sollten engmaschig überwacht werden, um sicherzustellen, dass die niedrigste zugelassene Dosis von Nespo angewandt wird, um die Symptome der Anämie adäquat zu kontrollieren.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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, so dass 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 Nespo-Anwendung umgestellt werden können. Die wöchentliche Anfangsdosis von Nespo (µg/Woche) kann bestimmt werden durch Division der wöchentlichen Gesamtdosis von r-HuEPO (I.E./Woche) durch 200. Die zweiwöchentliche Anfangsdosis von Nespo (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 Nespo umgestellt, sollte die gleiche Applikationsart gewählt werden und der Hämoglobinwert wöchentlich oder alle zwei Wochen kontrolliert werden.

Pädiatrische Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

Korrekturphase

Bei pädiatrischen Patienten ≥ 11 Jahre beträgt die Anfangsdosis bei subkutaner oder intravenöser Anwendung 0,45 µg/kg Körpergewicht als einzelne Injektion einmal pro Woche. Bei nicht-dialysepflichtigen Patienten kann Nespo 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 circa 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.

Eine Anleitung bezüglich der Hämoglobinkorrektur für pädiatrische Patienten im Alter von 1 – 10 Jahren ist nicht verfügbar.

Erhaltungsphase

Bei pädiatrischen Patienten ≥ 11 Jahre kann Nespo in der Erhaltungsphase einmal pro Woche oder einmal alle 2 Wochen angewendet werden. Dialysepatienten, die von einer wöchentlichen Dosierung auf eine Nespo-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 2 Wochen erreicht worden ist, kann Nespo bei nicht-dialysepflichtigen Patienten subkutan auch einmal monatlich angewendet werden. Die Dosis sollte hierbei der doppelten Dosis der zweiwöchentlichen Anwendung entsprechen.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Bei pädiatrischen Patienten im Alter von 1-18 Jahren haben klinische Daten gezeigt, dass pädiatrische Patienten, die r-HuEPO zwei- oder dreimal pro Woche erhalten, auf eine wöchentliche Nespo-Anwendung und solche, die r-HuEPO einmal pro Woche erhalten, auf eine zweiwöchentliche Nespo-Anwendung umgestellt werden können. Die wöchentliche oder zweiwöchentliche Anfangsdosis von Nespo (µg/Woche) bei pädiatrischen Patienten kann durch Division der wöchentlichen Gesamtdosis von r-HuEPO (I.E./Woche) durch 240 bestimmt werden. Wegen individueller Schwankungsmöglichkeiten muss die Einstellung der optimalen therapeutischen Dosis bei jedem Patienten individuell erfolgen. Wird von r-HuEPO auf Nespo 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 circa 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 sollten engmaschig überwacht werden, um sicherzustellen, dass die niedrigste zugelassene Dosis von Nespo angewandt wird, um die Symptome der Anämie adäquat zu kontrollieren.

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, so dass entsprechende Dosisanpassungen zur Erhaltung des gewünschten Hämoglobinwertes durchgeführt werden können.

Behandlung der symptomatischen, chemotherapieinduzierten Anämie bei Tumorpatienten

Nespo 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 Körpergewicht), bei Anwendung einmal alle 3 Wochen. Alternativ kann eine wöchentliche Dosierung von 2,25 µg/kg Körpergewicht angewendet werden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Sofern der Patient nach 9 Wochen ein nur unzureichendes klinisches Ansprechen zeigt (Fatigue, Hämoglobinanstieg), ist eine weitere Therapie möglicherweise nicht wirksam.

Die Behandlung mit Nespo sollte ungefähr 4 Wochen nach Beendigung der Chemotherapie abgesetzt werden.

Wenn das therapeutische Ziel für den einzelnen Patienten erreicht wurde, muss eine Dosisreduktion um 25-50% erfolgen, um sicherzustellen, dass die niedrigste zugelassene Dosis von Nespo angewandt wird, um den Hämoglobinwert in einem Bereich zu halten, in dem die Symptome der Anämie adäquat 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 Nespo muss vorübergehend ausgesetzt werden, falls der Hämoglobinwert 13 g/dl (8,1 mmol/l) übersteigt. Nachdem der Hämoglobinwert auf unter 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.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegenüber Darbepoetin alfa, r-HuEPO oder einem der sonstigen Bestandteile.

Schwer kontrollierbarer Bluthochdruck.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

Der Blutdruck muss bei allen Patienten kontrolliert werden, insbesondere zu Beginn einer Nespo-Therapie. Bleibt der Blutdruck trotz Einleiten geeigneter Maßnahmen schwer kontrollierbar, kann der Hämoglobinwert möglicherweise durch eine Reduktion oder durch Aussetzen der Nespo-Dosis gesenkt werden (siehe Abschnitt 4.2).

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 Nespo-Therapie, sollten unverzüglich die Ursachen hierfür gesucht werden. Ein Mangel an Eisen, Folsäure oder Vitamin B12 reduziert die Wirksamkeit von Wirkstoffen, die die Erythropoese stimulieren 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.

Erythroblastopenien, durch neutralisierende Antikörper gegen Erythropoetin ausgelöst, wurden im Zusammenhang mit rekombinanten erythropoetischen Proteinen, einschließlich Darbepoetin alfa, berichtet. Dies wurde überwiegend bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz berichtet, die

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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 Darbepoetin alfa umgestellt werden (siehe Abschnitt 4.8).

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

Bei Patienten mit Sichelzellanämie oder Epilepsie muss Nespo mit Vorsicht angewendet werden.

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

Die Nadelschutzkappe des vorgefüllten Injektors enthält getrockneten Naturkautschuk (ein Latexderivat), der Allergien verursachen kann.

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 Ereignisse und Shunt-Thrombosen beobachtet, wenn Wirkstoffe, die die Erythropoese stimulieren, angewendet wurden, um einen Zielhämoglobinwert von über 12 g/dl (7,5 mmol/l) zu erreichen.

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.

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

Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

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

Bei Patienten mit chronischem Nierenversagen und klinisch evidenter ischämischer Herzerkrankung oder dekompensierter Herzinsuffizienz muss der Zielhämoglobinwert individuell bestimmt werden. Ein oberer Grenzwert von 12 g/dl (7,5 mmol/l) sollte bei diesen Patienten angestrebt werden, es sei denn, schwere Symptome, wie z.B. Angina pectoris, machen ein anderes Vorgehen notwendig.

Die Serum-Kaliumspiegel müssen während der Nespo-Therapie regelmäßig kontrolliert werden. Nach Nespo-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 Nespo-Anwendung in Betracht gezogen werden, bis sich der Spiegel normalisiert hat.

Tumorpatienten

Auswirkungen auf 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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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 Nespo und anderen, die Erythropoese stimulierenden Wirkstoffen:

- 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. ESAs 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. ESAs 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 Nespo mit anderen Substanzen hin. Jedoch besteht potentiell die Möglichkeit einer Wechselwirkung mit Arzneimitteln, die stark an Erythrozyten binden, z.B. Ciclosporin und Tacrolimus. Wird Darbepoetin alfa zusammen mit einem dieser Arzneistoffe angewendet, müssen die Blutspiegel dieser Arzneimittel kontrolliert und die Dosis dem steigenden Hämoglobinwert angepasst werden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Für Nespo sind keine klinischen Daten zur Anwendung in der Schwangerschaft verfügbar.

Studien bei Tieren geben keine Hinweise auf eine direkte schädigende Wirkung in Bezug auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung.

Eine Verordnung für Schwangere sollte mit Vorsicht erfolgen.

Da keine klinischen Erfahrungen mit stillenden Frauen vorliegen, darf Nespo in der Stillzeit nicht angewendet werden. Wenn eine Nespo-Therapie absolut indiziert ist, muss das Stillen beendet werden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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

Bei der Anwendung von Nespo wurden keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beobachtet.

4.8 Nebenwirkungen

Allgemein

Es wurde über schwerwiegende allergische Reaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktionen, Angioödeme, Dyspnoe, Hautrötungen und Urtikaria in Verbindung mit Darbepoetin alfa berichtet.

Erfahrungen aus klinischen Studien

Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

Die dargelegten Daten aus kontrollierten Studien schlossen 1357 Patienten ein, 766 die Nespo erhielten, und 591 Patienten, die r-HuEPO erhielten. In der Nespo-Gruppe erhielten 83% eine Dialyse und 17 % erhielten keine Dialyse.

Schmerzen an der Einstichstelle, die auf die Behandlung zurückgeführt werden, traten in Studien, in welchen Nespo als subkutane Injektion angewendet wurde, auf. Diese wurden im Vergleich zur r-HuEPO-Anwendung häufiger beobachtet. Die Beschwerden an der Einstichstelle waren im Allgemeinen leicht und von vorübergehender Art und traten überwiegend nach der ersten Injektion auf.

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen, die in kontrollierten klinischen Studien mit der Behandlung mit Nespo in Zusammenhang gebracht wurden, ist folgende:

Systemorganklassen gemäß MedDRA	**Häufigkeit**	**Nebenwirkungen**
Herzerkrankungen	Sehr häufig (≥1/10)	Bluthochdruck
Erkankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig (≥1/100, <1/10)	Rash/Erytheme
Gefäßerkrankungen	Gelegentlich (≥1/1.000, <1/100)	Thromboembolische Ereignisse
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig (≥1/100, <1/10)	Schmerzen an der Einstichstelle

Tumorpatienten

Die Nebenwirkungen wurden basierend auf gepoolten Daten von sieben randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien mit Nespo, die insgesamt 2112 Patienten (Nespo 1200, Placebo 912) umfassten, bestimmt. In diese klinischen Studien wurden Patienten mit soliden Tumoren (d.h. Bronchial-, Mamma-, Kolon-, Ovarialkarzinome) und lymphoiden malignen Erkrankungen (d.h. Lymphome, Multiple Myelome) eingeschlossen.

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen, die in kontrollierten klinischen Studien mit der Behandlung mit Nespo in Zusammenhang gebracht wurden, ist folgende:

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Systemorganklassen gemäß MedDRA	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig (≥1/100, <1/10)	Rash/Erytheme
Gefäßerkrankungen	Häufig (≥1/100, <1/10)	Thromboembolische Ereignisse einschließlich pulmonaler Embolien
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig (≥1/10)	Ödeme
	Häufig (≥1/100, <1/10)	Schmerzen an der Einstichstelle

Erfahrungen nach der Zulassung

Die nachfolgenden Nebenwirkungen wurden während der Anwendung von Nespo nach der Zulassung identifiziert:

- Erythroblastopenie: In Einzelfällen wurde in Verbindung mit einer Nespo-Therapie bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, 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 Nespo-Therapie abgebrochen werden und die Patienten dürfen nicht auf ein anderes rekombinantes Erythropoetin umgestellt werden (siehe Abschnitt 4.4).

- Allergische Reaktionen, einschließlich anaphylaktischer Reaktionen, Angioödeme, Hautrötungen und Urtikaria.

- Krampfanfälle

4.9 Überdosierung

Die therapeutische Breite von Nespo ist sehr groß. Selbst bei sehr hohen Serumspiegeln wurden keine Symptome einer Überdosierung beobachtet.

Im Falle einer Polyglobulie sollte Nespo vorübergehend abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2). Falls klinisch indiziert, kann eine Phlebotomie durchgeführt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antianämikum, ATC Code: B03XA02.

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.

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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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.

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 Dosisbedarfes hatte, wenn es als einzelne Injektion entweder alle drei Wochen, alle zwei Wochen oder einmal wöchentlich verabreicht wurde.

In einer randomisierten, doppelblinden, multinationalen Studie wurde die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit einer alle 3 Wochen erfolgenden Nespo-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 Nespo alle 3 Wochen, die andere Gruppe 2,25 µg/kg Nespo 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 (d.h. bei der ersten Dosisreduktion auf 300 µg in der Gruppe, die Nespo alle 3 Wochen erhielt und auf 1,35 µg/kg in der Gruppe, die eine wöchentliche Dosierung erhielt). In der Gruppe, in der Nespo alle 3 Wochen angewendet wurde, benötigten 72% der Patienten eine Dosisreduktion. In der Gruppe, in der Nespo 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 Nespo 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, wurde 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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

unterschiedliche Thromboseinzidenz und den damit verbundenen Komplikationen zwischen der Kontrollgruppe und der mit ESAs behandelten Gruppe erklären.

Zudem wurde ein systematischer Review von 57 klinischen Studien mit insgesamt 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.

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 Nespo 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 pharmakokinetischen Profile für den Erhebungszeitraum von bis zu einer Woche (168 Stunden) nach einer einzeln angewendeten subkutanen oder intravenösen Dosis wurden untersucht, um die Pharmakokinetik von Darbepoetin alfa bei dialyse- oder nicht-dialysepflichtigen pädiatrischen Patienten (3 bis 16 Jahre) mit chronischer Niereninsuffizienz zu bestimmen. Ein Vergleich mit den pharmakokinetischen Profilen von erwachsenen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, bei denen der gleiche Erhebungszeitraum untersucht wurde, ergab, dass die Pharmakokinetik von Darbepoetin alfa bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz vergleichbar war. Nach intravenöser Anwendung wurde 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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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 bis 8 µg/kg wöchentlich und 3 bis 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 Nespo alle drei Wochen in Kombination mit Chemotherapie behandelt wurden, wurde durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Studie ermöglichen 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 Nespo 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 Knochenmarkfibrose und Milzhypertrophie als auch eine Verbreiterung des EKG-QRS-Komplexes bei Hunden ein, jedoch wurden weder Herzrhythmusstörungen noch Veränderungen des QT-Intervalls beobachtet.

Nespo 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 postnatale Entwicklung. Die Plazentagängigkeit war minimal. Es wurde keine Veränderung der Fertilität festgestellt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumdihydrogenphosphat,
Dinatriumhydrogenphosphat,
Natriumchlorid,
Polysorbat 80,
Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien vorliegen, darf Nespo nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden oder als Infusion zusammen mit anderen Arzneimitteln gegeben werden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).
Nicht einfrieren.
Behältnis in der Umverpackung lagern, um es vor Licht zu schützen.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Eine Packung enthält einen bzw. vier vorgefüllte(n) Injektor(en) mit 60 µg Nespo Injektionslösung in 0,3 ml (200 µg/ml).

Die Spritze in dem Injektor ist aus Glas (Glasart I) mit einer 27 Gauge Injektionsnadel aus rostfreiem Stahl hergestellt. Die Nadelschutzkappe des vorgefüllten Injektors enthält getrockneten Naturkautschuk (ein Latexderivat). Siehe Abschnitt 4.4.

Möglicherweise werden nicht alle Packungen in den Handel gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Schachtel beinhaltet einen Beipackzettel mit einer vollständigen Anleitung zur Benutzung und Handhabung des vorgefüllten Injektors.

Der mit Nespo vorgefüllte Injektor (SureClick) gibt die gesamte Dosis jeder Darreichung ab.

Nespo ist ein steriles, aber nicht konserviertes Produkt. Es darf nicht mehr als eine Dosis pro vorgefülltem Injektor angewendet werden. Jeder vorgefüllte Injektor darf nur einmal verwendet werden. Jegliches in dem vorgefüllten Injektor verbleibende Arzneimittel muss verworfen werden.

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

Die Einstichstelle sollte gewechselt werden, um Beschwerden an der Injektionsstelle zu vermeiden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Verpackungsmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Mailand
Italien

Arzneimittel nicht länger zugelassen

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/01/184/053 (1-er Packung)
EU/1/01/184/065 (4-er Packung)

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Zulassung: 8. Juni 2001
Datum der letzten Verlängerung: 19. Mai 2006

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel- Agentur (EMEA) http://www.emea.europa.eu/ verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nespo 80 Mikrogramm Injektionslösung in einem vorgefüllten Injektor.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder vorgefüllte Injektor enthält 80 Mikrogramm Darbepoetin alfa in 0,4 ml (200 µg/ml).

Darbepoetin alfa wird gentechnologisch mit Hilfe von Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-K1) hergestellt.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektionszubereitung) in einem vorgefüllten Injektor (SureClick).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung der symptomatischen Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten.

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

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

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

Nespo (SureClick) ist gebrauchsfertig in einem vorgefüllten Injektor erhältlich. Nespo Injektionslösung in einem vorgefüllten Injektor darf nur subkutan angewendet werden. Hinweise für die Anwendung, Handhabung und Entsorgung siehe Abschnitt 6.6.

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. Nespo 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.

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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

(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 Nespo besteht aus zwei Phasen, der Korrekturphase und der Erhaltungsphase. Die Anleitung erfolgt im Folgenden separat für erwachsene und pädiatrische Patienten. Die Behandlung von pädiatrischen Patienten, die jünger als 1 Jahr sind, wurde nicht untersucht.

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. Bei nicht-dialysepflichtigen Patienten kann Nespo 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 circa 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

In der Erhaltungsphase kann Nespo einmal pro Woche oder einmal alle 2 Wochen angewendet werden. Dialysepatienten, die von einer wöchentlichen Dosierung auf eine Nespo-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 2 Wochen erreicht worden ist, kann Nespo bei nicht-dialysepflichtigen Patienten subkutan auch einmal monatlich angewendet werden. Die Dosis 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 circa 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 sollten engmaschig überwacht werden, um sicherzustellen, dass die niedrigste zugelassene Dosis von Nespo angewandt wird, um die Symptome der Anämie adäquat zu kontrollieren.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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, so dass 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 Nespo-Anwendung umgestellt werden können. Die wöchentliche Anfangsdosis von Nespo (µg/Woche) kann bestimmt werden durch Division der wöchentlichen Gesamtdosis von r-HuEPO (I.E./Woche) durch 200. Die zweiwöchentliche Anfangsdosis von Nespo (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 Nespo umgestellt, sollte die gleiche Applikationsart gewählt werden und der Hämoglobinwert wöchentlich oder alle zwei Wochen kontrolliert werden.

Pädiatrische Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

Korrekturphase

Bei pädiatrischen Patienten ≥ 11 Jahre beträgt die Anfangsdosis bei subkutaner oder intravenöser Anwendung 0,45 µg/kg Körpergewicht als einzelne Injektion einmal pro Woche. Bei nicht-dialysepflichtigen Patienten kann Nespo 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 circa 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.

Eine Anleitung bezüglich der Hämoglobinkorrektur für pädiatrische Patienten im Alter von 1 – 10 Jahren ist nicht verfügbar.

Erhaltungsphase

Bei pädiatrischen Patienten ≥ 11 Jahre kann Nespo in der Erhaltungsphase einmal pro Woche oder einmal alle 2 Wochen angewendet werden. Dialysepatienten, die von einer wöchentlichen Dosierung auf eine Nespo-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 2 Wochen erreicht worden ist, kann Nespo bei nicht-dialysepflichtigen Patienten subkutan auch einmal monatlich angewendet werden. Die Dosis sollte hierbei der doppelten Dosis der zweiwöchentlichen Anwendung entsprechen.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Bei pädiatrischen Patienten im Alter von 1-18 Jahren haben klinische Daten gezeigt, dass pädiatrische Patienten, die r-HuEPO zwei- oder dreimal pro Woche erhalten, auf eine wöchentliche Nespo-Anwendung und solche, die r-HuEPO einmal pro Woche erhalten, auf eine zweiwöchentliche Nespo-Anwendung umgestellt werden können. Die wöchentliche oder zweiwöchentliche Anfangsdosis von Nespo (µg/Woche) bei pädiatrischen Patienten kann durch Division der wöchentlichen Gesamtdosis von r-HuEPO (I.E./Woche) durch 240 bestimmt werden. Wegen individueller Schwankungsmöglichkeiten muss die Einstellung der optimalen therapeutischen Dosis bei jedem Patienten individuell erfolgen. Wird von r-HuEPO auf Nespo 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 circa 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 sollten engmaschig überwacht werden, um sicherzustellen, dass die niedrigste zugelassene Dosis von Nespo angewandt wird, um die Symptome der Anämie adäquat zu kontrollieren.

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, so dass entsprechende Dosisanpassungen zur Erhaltung des gewünschten Hämoglobinwertes durchgeführt werden können.

Behandlung der symptomatischen, chemotherapieinduzierten Anämie bei Tumorpatienten

Nespo 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 Körpergewicht), bei Anwendung einmal alle 3 Wochen. Alternativ kann eine wöchentliche Dosierung von 2,25 µg/kg Körpergewicht angewendet werden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Sofern der Patient nach 9 Wochen ein nur unzureichendes klinisches Ansprechen zeigt (Fatigue, Hämoglobinanstieg), ist eine weitere Therapie möglicherweise nicht wirksam.

Die Behandlung mit Nespo sollte ungefähr 4 Wochen nach Beendigung der Chemotherapie abgesetzt werden.

Wenn das therapeutische Ziel für den einzelnen Patienten erreicht wurde, muss eine Dosisreduktion um 25-50% erfolgen, um sicherzustellen, dass die niedrigste zugelassene Dosis von Nespo angewandt wird, um den Hämoglobinwert in einem Bereich zu halten, in dem die Symptome der Anämie adäquat 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 Nespo muss vorübergehend ausgesetzt werden, falls der Hämoglobinwert 13 g/dl (8,1 mmol/l) übersteigt. Nachdem der Hämoglobinwert auf unter 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.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegenüber Darbepoetin alfa, r-HuEPO oder einem der sonstigen Bestandteile.

Schwer kontrollierbarer Bluthochdruck.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

Der Blutdruck muss bei allen Patienten kontrolliert werden, insbesondere zu Beginn einer Nespo-Therapie. Bleibt der Blutdruck trotz Einleiten geeigneter Maßnahmen schwer kontrollierbar, kann der Hämoglobinwert möglicherweise durch eine Reduktion oder durch Aussetzen der Nespo-Dosis gesenkt werden (siehe Abschnitt 4.2).

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 Nespo-Therapie, sollten unverzüglich die Ursachen hierfür gesucht werden. Ein Mangel an Eisen, Folsäure oder Vitamin B12 reduziert die Wirksamkeit von Wirkstoffen, die die Erythropoese stimulieren 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.

Erythroblastopenien, durch neutralisierende Antikörper gegen Erythropoetin ausgelöst, wurden im Zusammenhang mit rekombinanten erythropoetischen Proteinen, einschließlich Darbepoetin alfa, berichtet. Dies wurde überwiegend bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz berichtet, die

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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 Darbepoetin alfa umgestellt werden (siehe Abschnitt 4.8).

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

Bei Patienten mit Sichelzellanämie oder Epilepsie muss Nespo mit Vorsicht angewendet werden.

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

Die Nadelschutzkappe des vorgefüllten Injektors enthält getrockneten Naturkautschuk (ein Latexderivat), der Allergien verursachen kann.

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 Ereignisse und Shunt-Thrombosen beobachtet, wenn Wirkstoffe, die die Erythropoese stimulieren, angewendet wurden, um einen Zielhämoglobinwert von über 12 g/dl (7,5 mmol/l) zu erreichen.

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.

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

Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

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

Bei Patienten mit chronischem Nierenversagen und klinisch evidenter ischämischer Herzerkrankung oder dekompensierter Herzinsuffizienz muss der Zielhämoglobinwert individuell bestimmt werden. Ein oberer Grenzwert von 12 g/dl (7,5 mmol/l) sollte bei diesen Patienten angestrebt werden, es sei denn, schwere Symptome, wie z.B. Angina pectoris, machen ein anderes Vorgehen notwendig.

Die Serum-Kaliumspiegel müssen während der Nespo-Therapie regelmäßig kontrolliert werden. Nach Nespo-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 Nespo-Anwendung in Betracht gezogen werden, bis sich der Spiegel normalisiert hat.

Tumorpatienten

Auswirkungen auf 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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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 Nespo und anderen, die Erythropoese stimulierenden Wirkstoffen:

- 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. ESAs 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. ESAs 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 Nespo mit anderen Substanzen hin. Jedoch besteht potentiell die Möglichkeit einer Wechselwirkung mit Arzneimitteln, die stark an Erythrozyten binden, z.B. Ciclosporin und Tacrolimus. Wird Darbepoetin alfa zusammen mit einem dieser Arzneistoffe angewendet, müssen die Blutspiegel dieser Arzneimittel kontrolliert und die Dosis dem steigenden Hämoglobinwert angepasst werden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Für Nespo sind keine klinischen Daten zur Anwendung in der Schwangerschaft verfügbar.

Studien bei Tieren geben keine Hinweise auf eine direkte schädigende Wirkung in Bezug auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung.

Eine Verordnung für Schwangere sollte mit Vorsicht erfolgen.

Da keine klinischen Erfahrungen mit stillenden Frauen vorliegen, darf Nespo in der Stillzeit nicht angewendet werden. Wenn eine Nespo-Therapie absolut indiziert ist, muss das Stillen beendet werden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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

Bei der Anwendung von Nespo wurden keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beobachtet.

4.8 Nebenwirkungen

Allgemein

Es wurde über schwerwiegende allergische Reaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktionen, Angioödeme, Dyspnoe, Hautrötungen und Urtikaria in Verbindung mit Darbepoetin alfa berichtet.

Erfahrungen aus klinischen Studien

Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

Die dargelegten Daten aus kontrollierten Studien schlossen 1357 Patienten ein, 766 die Nespo erhielten, und 591 Patienten, die r-HuEPO erhielten. In der Nespo-Gruppe erhielten 83% eine Dialyse und 17 % erhielten keine Dialyse.

Schmerzen an der Einstichstelle, die auf die Behandlung zurückgeführt werden, traten in Studien, in welchen Nespo als subkutane Injektion angewendet wurde, auf. Diese wurden im Vergleich zur r-HuEPO-Anwendung häufiger beobachtet. Die Beschwerden an der Einstichstelle waren im Allgemeinen leicht und von vorübergehender Art und traten überwiegend nach der ersten Injektion auf.

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen, die in kontrollierten klinischen Studien mit der Behandlung mit Nespo in Zusammenhang gebracht wurden, ist folgende:

Systemorganklassen gemäß MedDRA	**Häufigkeit**	**Nebenwirkungen**
Herzerkrankungen	Sehr häufig (≥1/10)	Bluthochdruck
Erkankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig (≥1/100, <1/10)	Rash/Erytheme
Gefäßerkrankungen	Gelegentlich (≥1/1.000, <1/100)	Thromboembolische Ereignisse
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig (≥1/100, <1/10)	Schmerzen an der Einstichstelle

Tumorpatienten

Die Nebenwirkungen wurden basierend auf gepoolten Daten von sieben randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien mit Nespo, die insgesamt 2112 Patienten (Nespo 1200, Placebo 912) umfassten, bestimmt. In diese klinischen Studien wurden Patienten mit soliden Tumoren (d.h. Bronchial-, Mamma-, Kolon-, Ovarialkarzinome) und lymphoiden malignen Erkrankungen (d.h. Lymphome, Multiple Myelome) eingeschlossen.

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen, die in kontrollierten klinischen Studien mit der Behandlung mit Nespo in Zusammenhang gebracht wurden, ist folgende:

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Systemorganklassen gemäß MedDRA	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig (≥1/100, <1/10)	Rash/Erytheme
Gefäßerkrankungen	Häufig (≥1/100, <1/10)	Thromboembolische Ereignisse einschließlich pulmonaler Embolien
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig (≥1/10)	Ödeme
	Häufig (≥1/100, <1/10)	Schmerzen an der Einstichstelle

Erfahrungen nach der Zulassung

Die nachfolgenden Nebenwirkungen wurden während der Anwendung von Nespo nach der Zulassung identifiziert:

- Erythroblastopenie: In Einzelfällen wurde in Verbindung mit einer Nespo-Therapie bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, 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 Nespo-Therapie abgebrochen werden und die Patienten dürfen nicht auf ein anderes rekombinantes Erythropoetin umgestellt werden (siehe Abschnitt 4.4).

- Allergische Reaktionen, einschließlich anaphylaktischer Reaktionen, Angioödeme, Hautrötungen und Urtikaria.

- Krampfanfälle

4.9 Überdosierung

Die therapeutische Breite von Nespo ist sehr groß. Selbst bei sehr hohen Serumspiegeln wurden keine Symptome einer Überdosierung beobachtet.

Im Falle einer Polyglobulie sollte Nespo vorübergehend abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2). Falls klinisch indiziert, kann eine Phlebotomie durchgeführt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antianämikum, ATC Code: B03XA02.

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.

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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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.

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 Dosisbedarfes hatte, wenn es als einzelne Injektion entweder alle drei Wochen, alle zwei Wochen oder einmal wöchentlich verabreicht wurde.

In einer randomisierten, doppelblinden, multinationalen Studie wurde die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit einer alle 3 Wochen erfolgenden Nespo-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 Nespo alle 3 Wochen, die andere Gruppe 2,25 µg/kg Nespo 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 (d.h. bei der ersten Dosisreduktion auf 300 µg in der Gruppe, die Nespo alle 3 Wochen erhielt und auf 1,35 µg/kg in der Gruppe, die eine wöchentliche Dosierung erhielt). In der Gruppe, in der Nespo alle 3 Wochen angewendet wurde, benötigten 72% der Patienten eine Dosisreduktion. In der Gruppe, in der Nespo 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 Nespo 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, wurde 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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

unterschiedliche Thromboseinzidenz und den damit verbundenen Komplikationen zwischen der Kontrollgruppe und der mit ESAs behandelten Gruppe erklären.

Zudem wurde ein systematischer Review von 57 klinischen Studien mit insgesamt 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.

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 Nespo 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 pharmakokinetischen Profile für den Erhebungszeitraum von bis zu einer Woche (168 Stunden) nach einer einzeln angewendeten subkutanen oder intravenösen Dosis wurden untersucht, um die Pharmakokinetik von Darbepoetin alfa bei dialyse- oder nicht-dialysepflichtigen pädiatrischen Patienten (3 bis 16 Jahre) mit chronischer Niereninsuffizienz zu bestimmen. Ein Vergleich mit den pharmakokinetischen Profilen von erwachsenen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, bei denen der gleiche Erhebungszeitraum untersucht wurde, ergab, dass die Pharmakokinetik von Darbepoetin alfa bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz vergleichbar war. Nach intravenöser Anwendung wurde 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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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 bis 8 µg/kg wöchentlich und 3 bis 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 Nespo alle drei Wochen in Kombination mit Chemotherapie behandelt wurden, wurde durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Studie ermöglichen 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 Nespo 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 Knochenmarkfibrose und Milzhypertrophie als auch eine Verbreiterung des EKG-QRS-Komplexes bei Hunden ein, jedoch wurden weder Herzrhythmusstörungen noch Veränderungen des QT-Intervalls beobachtet.

Nespo 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 postnatale Entwicklung. Die Plazentagängigkeit war minimal. Es wurde keine Veränderung der Fertilität festgestellt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumdihydrogenphosphat,
Dinatriumhydrogenphosphat,
Natriumchlorid,
Polysorbat 80,
Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien vorliegen, darf Nespo nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden oder als Infusion zusammen mit anderen Arzneimitteln gegeben werden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).
Nicht einfrieren.
Behältnis in der Umverpackung lagern, um es vor Licht zu schützen.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Eine Packung enthält einen bzw. vier vorgefüllte(n) Injektor(en) mit 80 µg Nespo Injektionslösung in 0,4 ml (200 µg/ml).

Die Spritze in dem Injektor ist aus Glas (Glasart I) mit einer 27 Gauge Injektionsnadel aus rostfreiem Stahl hergestellt. Die Nadelschutzkappe des vorgefüllten Injektors enthält getrockneten Naturkautschuk (ein Latexderivat). Siehe Abschnitt 4.4.

Möglicherweise werden nicht alle Packungen in den Handel gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Schachtel beinhaltet einen Beipackzettel mit einer vollständigen Anleitung zur Benutzung und Handhabung des vorgefüllten Injektors.

Der mit Nespo vorgefüllte Injektor (SureClick) gibt die gesamte Dosis jeder Darreichung ab.

Nespo ist ein steriles, aber nicht konserviertes Produkt. Es darf nicht mehr als eine Dosis pro vorgefülltem Injektor angewendet werden. Jeder vorgefüllte Injektor darf nur einmal verwendet werden. Jegliches in dem vorgefüllten Injektor verbleibende Arzneimittel muss verworfen werden.

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

Die Einstichstelle sollte gewechselt werden, um Beschwerden an der Injektionsstelle zu vermeiden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Verpackungsmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Mailand
Italien

Arzneimittel nicht länger zugelassen

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/01/184/072 (1-er Packung)
EU/1/01/184/073 (4-er Packung)

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Zulassung: 8. Juni 2001
Datum der letzten Verlängerung: 19. Mai 2006

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel- Agentur (EMEA) http://www.emea.europa.eu/ verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nespo 100 Mikrogramm Injektionslösung in einem vorgefüllten Injektor.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder vorgefüllte Injektor enthält 100 Mikrogramm Darbepoetin alfa in 0,5 ml (200 µg/ml).

Darbepoetin alfa wird gentechnologisch mit Hilfe von Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-K1) hergestellt.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektionszubereitung) in einem vorgefüllten Injektor (SureClick).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung der symptomatischen Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten.

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

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

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

Nespo (SureClick) ist gebrauchsfertig in einem vorgefüllten Injektor erhältlich. Nespo Injektionslösung in einem vorgefüllten Injektor darf nur subkutan angewendet werden. Hinweise für die Anwendung, Handhabung und Entsorgung siehe Abschnitt 6.6.

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. Nespo 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.

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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

(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 Nespo besteht aus zwei Phasen, der Korrekturphase und der Erhaltungsphase. Die Anleitung erfolgt im Folgenden separat für erwachsene und pädiatrische Patienten. Die Behandlung von pädiatrischen Patienten, die jünger als 1 Jahr sind, wurde nicht untersucht.

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. Bei nicht-dialysepflichtigen Patienten kann Nespo 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 circa 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

In der Erhaltungsphase kann Nespo einmal pro Woche oder einmal alle 2 Wochen angewendet werden. Dialysepatienten, die von einer wöchentlichen Dosierung auf eine Nespo-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 2 Wochen erreicht worden ist, kann Nespo bei nicht-dialysepflichtigen Patienten subkutan auch einmal monatlich angewendet werden. Die Dosis 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 circa 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 sollten engmaschig überwacht werden, um sicherzustellen, dass die niedrigste zugelassene Dosis von Nespo angewandt wird, um die Symptome der Anämie adäquat zu kontrollieren.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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, so dass 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 Nespo-Anwendung umgestellt werden können. Die wöchentliche Anfangsdosis von Nespo (µg/Woche) kann bestimmt werden durch Division der wöchentlichen Gesamtdosis von r-HuEPO (I.E./Woche) durch 200. Die zweiwöchentliche Anfangsdosis von Nespo (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 Nespo umgestellt, sollte die gleiche Applikationsart gewählt werden und der Hämoglobinwert wöchentlich oder alle zwei Wochen kontrolliert werden.

Pädiatrische Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

Korrekturphase

Bei pädiatrischen Patienten ≥ 11 Jahre beträgt die Anfangsdosis bei subkutaner oder intravenöser Anwendung 0,45 µg/kg Körpergewicht als einzelne Injektion einmal pro Woche. Bei nicht-dialysepflichtigen Patienten kann Nespo 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 circa 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.

Eine Anleitung bezüglich der Hämoglobinkorrektur für pädiatrische Patienten im Alter von 1 – 10 Jahren ist nicht verfügbar.

Erhaltungsphase

Bei pädiatrischen Patienten ≥ 11 Jahre kann Nespo in der Erhaltungsphase einmal pro Woche oder einmal alle 2 Wochen angewendet werden. Dialysepatienten, die von einer wöchentlichen Dosierung auf eine Nespo-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 2 Wochen erreicht worden ist, kann Nespo bei nicht-dialysepflichtigen Patienten subkutan auch einmal monatlich angewendet werden. Die Dosis sollte hierbei der doppelten Dosis der zweiwöchentlichen Anwendung entsprechen.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Bei pädiatrischen Patienten im Alter von 1-18 Jahren haben klinische Daten gezeigt, dass pädiatrische Patienten, die r-HuEPO zwei- oder dreimal pro Woche erhalten, auf eine wöchentliche Nespo-Anwendung und solche, die r-HuEPO einmal pro Woche erhalten, auf eine zweiwöchentliche Nespo-Anwendung umgestellt werden können. Die wöchentliche oder zweiwöchentliche Anfangsdosis von Nespo (µg/Woche) bei pädiatrischen Patienten kann durch Division der wöchentlichen Gesamtdosis von r-HuEPO (I.E./Woche) durch 240 bestimmt werden. Wegen individueller Schwankungsmöglichkeiten muss die Einstellung der optimalen therapeutischen Dosis bei jedem Patienten individuell erfolgen. Wird von r-HuEPO auf Nespo 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 circa 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 sollten engmaschig überwacht werden, um sicherzustellen, dass die niedrigste zugelassene Dosis von Nespo angewandt wird, um die Symptome der Anämie adäquat zu kontrollieren.

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, so dass entsprechende Dosisanpassungen zur Erhaltung des gewünschten Hämoglobinwertes durchgeführt werden können.

Behandlung der symptomatischen, chemotherapieinduzierten Anämie bei Tumorpatienten

Nespo 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 Körpergewicht), bei Anwendung einmal alle 3 Wochen. Alternativ kann eine wöchentliche Dosierung von 2,25 µg/kg Körpergewicht angewendet werden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Sofern der Patient nach 9 Wochen ein nur unzureichendes klinisches Ansprechen zeigt (Fatigue, Hämoglobinanstieg), ist eine weitere Therapie möglicherweise nicht wirksam.

Die Behandlung mit Nespo sollte ungefähr 4 Wochen nach Beendigung der Chemotherapie abgesetzt werden.

Wenn das therapeutische Ziel für den einzelnen Patienten erreicht wurde, muss eine Dosisreduktion um 25-50% erfolgen, um sicherzustellen, dass die niedrigste zugelassene Dosis von Nespo angewandt wird, um den Hämoglobinwert in einem Bereich zu halten, in dem die Symptome der Anämie adäquat 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 Nespo muss vorübergehend ausgesetzt werden, falls der Hämoglobinwert 13 g/dl (8,1 mmol/l) übersteigt. Nachdem der Hämoglobinwert auf unter 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.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegenüber Darbepoetin alfa, r-HuEPO oder einem der sonstigen Bestandteile.

Schwer kontrollierbarer Bluthochdruck.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

Der Blutdruck muss bei allen Patienten kontrolliert werden, insbesondere zu Beginn einer Nespo-Therapie. Bleibt der Blutdruck trotz Einleiten geeigneter Maßnahmen schwer kontrollierbar, kann der Hämoglobinwert möglicherweise durch eine Reduktion oder durch Aussetzen der Nespo-Dosis gesenkt werden (siehe Abschnitt 4.2).

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 Nespo-Therapie, sollten unverzüglich die Ursachen hierfür gesucht werden. Ein Mangel an Eisen, Folsäure oder Vitamin B12 reduziert die Wirksamkeit von Wirkstoffen, die die Erythropoese stimulieren 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.

Erythroblastopenien, durch neutralisierende Antikörper gegen Erythropoetin ausgelöst, wurden im Zusammenhang mit rekombinanten erythropoetischen Proteinen, einschließlich Darbepoetin alfa, berichtet. Dies wurde überwiegend bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz berichtet, die

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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 Darbepoetin alfa umgestellt werden (siehe Abschnitt 4.8).

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

Bei Patienten mit Sichelzellanämie oder Epilepsie muss Nespo mit Vorsicht angewendet werden.

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

Die Nadelschutzkappe des vorgefüllten Injektors enthält getrockneten Naturkautschuk (ein Latexderivat), der Allergien verursachen kann.

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 Ereignisse und Shunt-Thrombosen beobachtet, wenn Wirkstoffe, die die Erythropoese stimulieren, angewendet wurden, um einen Zielhämoglobinwert von über 12 g/dl (7,5 mmol/l) zu erreichen.

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.

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

Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

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

Bei Patienten mit chronischem Nierenversagen und klinisch evidenter ischämischer Herzerkrankung oder dekompensierter Herzinsuffizienz muss der Zielhämoglobinwert individuell bestimmt werden. Ein oberer Grenzwert von 12 g/dl (7,5 mmol/l) sollte bei diesen Patienten angestrebt werden, es sei denn, schwere Symptome, wie z.B. Angina pectoris, machen ein anderes Vorgehen notwendig.

Die Serum-Kaliumspiegel müssen während der Nespo-Therapie regelmäßig kontrolliert werden. Nach Nespo-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 Nespo-Anwendung in Betracht gezogen werden, bis sich der Spiegel normalisiert hat.

Tumorpatienten

Auswirkungen auf 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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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 Nespo und anderen, die Erythropoese stimulierenden Wirkstoffen:

- 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. ESAs 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. ESAs 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 Nespo mit anderen Substanzen hin. Jedoch besteht potentiell die Möglichkeit einer Wechselwirkung mit Arzneimitteln, die stark an Erythrozyten binden, z.B. Ciclosporin und Tacrolimus. Wird Darbepoetin alfa zusammen mit einem dieser Arzneistoffe angewendet, müssen die Blutspiegel dieser Arzneimittel kontrolliert und die Dosis dem steigenden Hämoglobinwert angepasst werden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Für Nespo sind keine klinischen Daten zur Anwendung in der Schwangerschaft verfügbar.

Studien bei Tieren geben keine Hinweise auf eine direkte schädigende Wirkung in Bezug auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung.

Eine Verordnung für Schwangere sollte mit Vorsicht erfolgen.

Da keine klinischen Erfahrungen mit stillenden Frauen vorliegen, darf Nespo in der Stillzeit nicht angewendet werden. Wenn eine Nespo-Therapie absolut indiziert ist, muss das Stillen beendet werden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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

Bei der Anwendung von Nespo wurden keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beobachtet.

4.8 Nebenwirkungen

Allgemein

Es wurde über schwerwiegende allergische Reaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktionen, Angioödeme, Dyspnoe, Hautrötungen und Urtikaria in Verbindung mit Darbepoetin alfa berichtet.

Erfahrungen aus klinischen Studien

Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

Die dargelegten Daten aus kontrollierten Studien schlossen 1357 Patienten ein, 766 die Nespo erhielten, und 591 Patienten, die r-HuEPO erhielten. In der Nespo-Gruppe erhielten 83% eine Dialyse und 17 % erhielten keine Dialyse.

Schmerzen an der Einstichstelle, die auf die Behandlung zurückgeführt werden, traten in Studien, in welchen Nespo als subkutane Injektion angewendet wurde, auf. Diese wurden im Vergleich zur r-HuEPO-Anwendung häufiger beobachtet. Die Beschwerden an der Einstichstelle waren im Allgemeinen leicht und von vorübergehender Art und traten überwiegend nach der ersten Injektion auf.

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen, die in kontrollierten klinischen Studien mit der Behandlung mit Nespo in Zusammenhang gebracht wurden, ist folgende:

Systemorganklassen gemäß MedDRA	**Häufigkeit**	**Nebenwirkungen**
Herzerkrankungen	Sehr häufig (≥1/10)	Bluthochdruck
Erkankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig (≥1/100, <1/10)	Rash/Erytheme
Gefäßerkrankungen	Gelegentlich (≥1/1.000, <1/100)	Thromboembolische Ereignisse
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig (≥1/100, <1/10)	Schmerzen an der Einstichstelle

Tumorpatienten

Die Nebenwirkungen wurden basierend auf gepoolten Daten von sieben randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien mit Nespo, die insgesamt 2112 Patienten (Nespo 1200, Placebo 912) umfassten, bestimmt. In diese klinischen Studien wurden Patienten mit soliden Tumoren (d.h. Bronchial-, Mamma-, Kolon-, Ovarialkarzinome) und lymphoiden malignen Erkrankungen (d.h. Lymphome, Multiple Myelome) eingeschlossen.

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen, die in kontrollierten klinischen Studien mit der Behandlung mit Nespo in Zusammenhang gebracht wurden, ist folgende:

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Systemorganklassen gemäß MedDRA	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig (≥1/100, <1/10)	Rash/Erytheme
Gefäßerkrankungen	Häufig (≥1/100, <1/10)	Thromboembolische Ereignisse einschließlich pulmonaler Embolien
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig (≥1/10)	Ödeme
	Häufig (≥1/100, <1/10)	Schmerzen an der Einstichstelle

Erfahrungen nach der Zulassung

Die nachfolgenden Nebenwirkungen wurden während der Anwendung von Nespo nach der Zulassung identifiziert:

- Erythroblastopenie: In Einzelfällen wurde in Verbindung mit einer Nespo-Therapie bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, 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 Nespo-Therapie abgebrochen werden und die Patienten dürfen nicht auf ein anderes rekombinantes Erythropoetin umgestellt werden (siehe Abschnitt 4.4).

- Allergische Reaktionen, einschließlich anaphylaktischer Reaktionen, Angioödeme, Hautrötungen und Urtikaria.

- Krampfanfälle

4.9 Überdosierung

Die therapeutische Breite von Nespo ist sehr groß. Selbst bei sehr hohen Serumspiegeln wurden keine Symptome einer Überdosierung beobachtet.

Im Falle einer Polyglobulie sollte Nespo vorübergehend abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2). Falls klinisch indiziert, kann eine Phlebotomie durchgeführt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antianämikum, ATC Code: B03XA02.

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.

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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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.

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 Dosisbedarfes hatte, wenn es als einzelne Injektion entweder alle drei Wochen, alle zwei Wochen oder einmal wöchentlich verabreicht wurde.

In einer randomisierten, doppelblinden, multinationalen Studie wurde die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit einer alle 3 Wochen erfolgenden Nespo-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 Nespo alle 3 Wochen, die andere Gruppe 2,25 µg/kg Nespo 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 (d.h. bei der ersten Dosisreduktion auf 300 µg in der Gruppe, die Nespo alle 3 Wochen erhielt und auf 1,35 µg/kg in der Gruppe, die eine wöchentliche Dosierung erhielt). In der Gruppe, in der Nespo alle 3 Wochen angewendet wurde, benötigten 72% der Patienten eine Dosisreduktion. In der Gruppe, in der Nespo 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 Nespo 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, wurde 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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

unterschiedliche Thromboseinzidenz und den damit verbundenen Komplikationen zwischen der Kontrollgruppe und der mit ESAs behandelten Gruppe erklären.

Zudem wurde ein systematischer Review von 57 klinischen Studien mit insgesamt 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.

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 Nespo 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 pharmakokinetischen Profile für den Erhebungszeitraum von bis zu einer Woche (168 Stunden) nach einer einzeln angewendeten subkutanen oder intravenösen Dosis wurden untersucht, um die Pharmakokinetik von Darbepoetin alfa bei dialyse- oder nicht-dialysepflichtigen pädiatrischen Patienten (3 bis 16 Jahre) mit chronischer Niereninsuffizienz zu bestimmen. Ein Vergleich mit den pharmakokinetischen Profilen von erwachsenen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, bei denen der gleiche Erhebungszeitraum untersucht wurde, ergab, dass die Pharmakokinetik von Darbepoetin alfa bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz vergleichbar war. Nach intravenöser Anwendung wurde 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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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 bis 8 µg/kg wöchentlich und 3 bis 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 Nespo alle drei Wochen in Kombination mit Chemotherapie behandelt wurden, wurde durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Studie ermöglichen 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 Nespo 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 Knochenmarkfibrose und Milzhypertrophie als auch eine Verbreiterung des EKG-QRS-Komplexes bei Hunden ein, jedoch wurden weder Herzrhythmusstörungen noch Veränderungen des QT-Intervalls beobachtet.

Nespo 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 postnatale Entwicklung. Die Plazentagängigkeit war minimal. Es wurde keine Veränderung der Fertilität festgestellt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumdihydrogenphosphat,
Dinatriumhydrogenphosphat,
Natriumchlorid,
Polysorbat 80,
Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien vorliegen, darf Nespo nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden oder als Infusion zusammen mit anderen Arzneimitteln gegeben werden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).
Nicht einfrieren.
Behältnis in der Umverpackung lagern, um es vor Licht zu schützen.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Eine Packung enthält einen bzw. vier vorgefüllte(n) Injektor(en) mit 100 µg Nespo Injektionslösung in 0,5 ml (200 µg/ml).

Die Spritze in dem Injektor ist aus Glas (Glasart I) mit einer 27 Gauge Injektionsnadel aus rostfreiem Stahl hergestellt. Die Nadelschutzkappe des vorgefüllten Injektors enthält getrockneten Naturkautschuk (ein Latexderivat). Siehe Abschnitt 4.4.

Möglicherweise werden nicht alle Packungen in den Handel gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Schachtel beinhaltet einen Beipackzettel mit einer vollständigen Anleitung zur Benutzung und Handhabung des vorgefüllten Injektors.

Der mit Nespo vorgefüllte Injektor (SureClick) gibt die gesamte Dosis jeder Darreichung ab.

Nespo ist ein steriles, aber nicht konserviertes Produkt. Es darf nicht mehr als eine Dosis pro vorgefülltem Injektor angewendet werden. Jeder vorgefüllte Injektor darf nur einmal verwendet werden. Jegliches in dem vorgefüllten Injektor verbleibende Arzneimittel muss verworfen werden.

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

Die Einstichstelle sollte gewechselt werden, um Beschwerden an der Injektionsstelle zu vermeiden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Verpackungsmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Mailand
Italien

Arzneimittel nicht länger zugelassen

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/01/184/053 (1-er Packung)
EU/1/01/184/065 (4-er Packung)

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Zulassung: 8. Juni 2001
Datum der letzten Verlängerung: 19. Mai 2006

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel- Agentur (EMEA) http://www.emea.europa.eu/ verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nespo 130 Mikrogramm Injektionslösung in einem vorgefüllten Injektor.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder vorgefüllte Injektor enthält 130 Mikrogramm Darbepoetin alfa in 0,65 ml (200 µg/ml).

Darbepoetin alfa wird gentechnologisch mit Hilfe von Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-K1) hergestellt.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektionszubereitung) in einem vorgefüllten Injektor (SureClick).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung der symptomatischen Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten.

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

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

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

Nespo (SureClick) ist gebrauchsfertig in einem vorgefüllten Injektor erhältlich. Nespo Injektionslösung in einem vorgefüllten Injektor darf nur subkutan angewendet werden. Hinweise für die Anwendung, Handhabung und Entsorgung siehe Abschnitt 6.6.

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. Nespo 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.

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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

(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 Nespo besteht aus zwei Phasen, der Korrekturphase und der Erhaltungsphase. Die Anleitung erfolgt im Folgenden separat für erwachsene und pädiatrische Patienten. Die Behandlung von pädiatrischen Patienten, die jünger als 1 Jahr sind, wurde nicht untersucht.

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. Bei nicht-dialysepflichtigen Patienten kann Nespo 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 circa 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

In der Erhaltungsphase kann Nespo einmal pro Woche oder einmal alle 2 Wochen angewendet werden. Dialysepatienten, die von einer wöchentlichen Dosierung auf eine Nespo-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 2 Wochen erreicht worden ist, kann Nespo bei nicht-dialysepflichtigen Patienten subkutan auch einmal monatlich angewendet werden. Die Dosis 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 circa 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 sollten engmaschig überwacht werden, um sicherzustellen, dass die niedrigste zugelassene Dosis von Nespo angewandt wird, um die Symptome der Anämie adäquat zu kontrollieren.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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, so dass 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 Nespo-Anwendung umgestellt werden können. Die wöchentliche Anfangsdosis von Nespo (µg/Woche) kann bestimmt werden durch Division der wöchentlichen Gesamtdosis von r-HuEPO (I.E./Woche) durch 200. Die zweiwöchentliche Anfangsdosis von Nespo (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 Nespo umgestellt, sollte die gleiche Applikationsart gewählt werden und der Hämoglobinwert wöchentlich oder alle zwei Wochen kontrolliert werden.

Pädiatrische Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

Korrekturphase

Bei pädiatrischen Patienten ≥ 11 Jahre beträgt die Anfangsdosis bei subkutaner oder intravenöser Anwendung 0,45 µg/kg Körpergewicht als einzelne Injektion einmal pro Woche. Bei nicht-dialysepflichtigen Patienten kann Nespo 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 circa 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.

Eine Anleitung bezüglich der Hämoglobinkorrektur für pädiatrische Patienten im Alter von 1 – 10 Jahren ist nicht verfügbar.

Erhaltungsphase

Bei pädiatrischen Patienten ≥ 11 Jahre kann Nespo in der Erhaltungsphase einmal pro Woche oder einmal alle 2 Wochen angewendet werden. Dialysepatienten, die von einer wöchentlichen Dosierung auf eine Nespo-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 2 Wochen erreicht worden ist, kann Nespo bei nicht-dialysepflichtigen Patienten subkutan auch einmal monatlich angewendet werden. Die Dosis sollte hierbei der doppelten Dosis der zweiwöchentlichen Anwendung entsprechen.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Bei pädiatrischen Patienten im Alter von 1-18 Jahren haben klinische Daten gezeigt, dass pädiatrische Patienten, die r-HuEPO zwei- oder dreimal pro Woche erhalten, auf eine wöchentliche Nespo-Anwendung und solche, die r-HuEPO einmal pro Woche erhalten, auf eine zweiwöchentliche Nespo-Anwendung umgestellt werden können. Die wöchentliche oder zweiwöchentliche Anfangsdosis von Nespo (µg/Woche) bei pädiatrischen Patienten kann durch Division der wöchentlichen Gesamtdosis von r-HuEPO (I.E./Woche) durch 240 bestimmt werden. Wegen individueller Schwankungsmöglichkeiten muss die Einstellung der optimalen therapeutischen Dosis bei jedem Patienten individuell erfolgen. Wird von r-HuEPO auf Nespo 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 circa 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 sollten engmaschig überwacht werden, um sicherzustellen, dass die niedrigste zugelassene Dosis von Nespo angewandt wird, um die Symptome der Anämie adäquat zu kontrollieren.

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, so dass entsprechende Dosisanpassungen zur Erhaltung des gewünschten Hämoglobinwertes durchgeführt werden können.

Behandlung der symptomatischen, chemotherapieinduzierten Anämie bei Tumorpatienten

Nespo 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 Körpergewicht), bei Anwendung einmal alle 3 Wochen. Alternativ kann eine wöchentliche Dosierung von 2,25 µg/kg Körpergewicht angewendet werden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Sofern der Patient nach 9 Wochen ein nur unzureichendes klinisches Ansprechen zeigt (Fatigue, Hämoglobinanstieg), ist eine weitere Therapie möglicherweise nicht wirksam.

Die Behandlung mit Nespo sollte ungefähr 4 Wochen nach Beendigung der Chemotherapie abgesetzt werden.

Wenn das therapeutische Ziel für den einzelnen Patienten erreicht wurde, muss eine Dosisreduktion um 25-50% erfolgen, um sicherzustellen, dass die niedrigste zugelassene Dosis von Nespo angewandt wird, um den Hämoglobinwert in einem Bereich zu halten, in dem die Symptome der Anämie adäquat 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 Nespo muss vorübergehend ausgesetzt werden, falls der Hämoglobinwert 13 g/dl (8,1 mmol/l) übersteigt. Nachdem der Hämoglobinwert auf unter 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.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegenüber Darbepoetin alfa, r-HuEPO oder einem der sonstigen Bestandteile.

Schwer kontrollierbarer Bluthochdruck.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

Der Blutdruck muss bei allen Patienten kontrolliert werden, insbesondere zu Beginn einer Nespo-Therapie. Bleibt der Blutdruck trotz Einleiten geeigneter Maßnahmen schwer kontrollierbar, kann der Hämoglobinwert möglicherweise durch eine Reduktion oder durch Aussetzen der Nespo-Dosis gesenkt werden (siehe Abschnitt 4.2).

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 Nespo-Therapie, sollten unverzüglich die Ursachen hierfür gesucht werden. Ein Mangel an Eisen, Folsäure oder Vitamin B12 reduziert die Wirksamkeit von Wirkstoffen, die die Erythropoese stimulieren 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.

Erythroblastopenien, durch neutralisierende Antikörper gegen Erythropoetin ausgelöst, wurden im Zusammenhang mit rekombinanten erythropoetischen Proteinen, einschließlich Darbepoetin alfa, berichtet. Dies wurde überwiegend bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz berichtet, die

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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 Darbepoetin alfa umgestellt werden (siehe Abschnitt 4.8).

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

Bei Patienten mit Sichelzellanämie oder Epilepsie muss Nespo mit Vorsicht angewendet werden.

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

Die Nadelschutzkappe des vorgefüllten Injektors enthält getrockneten Naturkautschuk (ein Latexderivat), der Allergien verursachen kann.

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 Ereignisse und Shunt-Thrombosen beobachtet, wenn Wirkstoffe, die die Erythropoese stimulieren, angewendet wurden, um einen Zielhämoglobinwert von über 12 g/dl (7,5 mmol/l) zu erreichen.

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.

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

Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

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

Bei Patienten mit chronischem Nierenversagen und klinisch evidenter ischämischer Herzerkrankung oder dekompensierter Herzinsuffizienz muss der Zielhämoglobinwert individuell bestimmt werden. Ein oberer Grenzwert von 12 g/dl (7,5 mmol/l) sollte bei diesen Patienten angestrebt werden, es sei denn, schwere Symptome, wie z.B. Angina pectoris, machen ein anderes Vorgehen notwendig.

Die Serum-Kaliumspiegel müssen während der Nespo-Therapie regelmäßig kontrolliert werden. Nach Nespo-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 Nespo-Anwendung in Betracht gezogen werden, bis sich der Spiegel normalisiert hat.

Tumorpatienten

Auswirkungen auf 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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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 Nespo und anderen, die Erythropoese stimulierenden Wirkstoffen:

- 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. ESAs 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. ESAs 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 Nespo mit anderen Substanzen hin. Jedoch besteht potentiell die Möglichkeit einer Wechselwirkung mit Arzneimitteln, die stark an Erythrozyten binden, z.B. Ciclosporin und Tacrolimus. Wird Darbepoetin alfa zusammen mit einem dieser Arzneistoffe angewendet, müssen die Blutspiegel dieser Arzneimittel kontrolliert und die Dosis dem steigenden Hämoglobinwert angepasst werden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Für Nespo sind keine klinischen Daten zur Anwendung in der Schwangerschaft verfügbar.

Studien bei Tieren geben keine Hinweise auf eine direkte schädigende Wirkung in Bezug auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung.

Eine Verordnung für Schwangere sollte mit Vorsicht erfolgen.

Da keine klinischen Erfahrungen mit stillenden Frauen vorliegen, darf Nespo in der Stillzeit nicht angewendet werden. Wenn eine Nespo-Therapie absolut indiziert ist, muss das Stillen beendet werden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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

Bei der Anwendung von Nespo wurden keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beobachtet.

4.8 Nebenwirkungen

Allgemein

Es wurde über schwerwiegende allergische Reaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktionen, Angioödeme, Dyspnoe, Hautrötungen und Urtikaria in Verbindung mit Darbepoetin alfa berichtet.

Erfahrungen aus klinischen Studien

Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

Die dargelegten Daten aus kontrollierten Studien schlossen 1357 Patienten ein, 766 die Nespo erhielten, und 591 Patienten, die r-HuEPO erhielten. In der Nespo-Gruppe erhielten 83% eine Dialyse und 17 % erhielten keine Dialyse.

Schmerzen an der Einstichstelle, die auf die Behandlung zurückgeführt werden, traten in Studien, in welchen Nespo als subkutane Injektion angewendet wurde, auf. Diese wurden im Vergleich zur r-HuEPO-Anwendung häufiger beobachtet. Die Beschwerden an der Einstichstelle waren im Allgemeinen leicht und von vorübergehender Art und traten überwiegend nach der ersten Injektion auf.

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen, die in kontrollierten klinischen Studien mit der Behandlung mit Nespo in Zusammenhang gebracht wurden, ist folgende:

Systemorganklassen gemäß MedDRA	**Häufigkeit**	**Nebenwirkungen**
Herzerkrankungen	Sehr häufig (≥1/10)	Bluthochdruck
Erkankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig (≥1/100, <1/10)	Rash/Erytheme
Gefäßerkrankungen	Gelegentlich (≥1/1.000, <1/100)	Thromboembolische Ereignisse
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig (≥1/100, <1/10)	Schmerzen an der Einstichstelle

Tumorpatienten

Die Nebenwirkungen wurden basierend auf gepoolten Daten von sieben randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien mit Nespo, die insgesamt 2112 Patienten (Nespo 1200, Placebo 912) umfassten, bestimmt. In diese klinischen Studien wurden Patienten mit soliden Tumoren (d.h. Bronchial-, Mamma-, Kolon-, Ovarialkarzinome) und lymphoiden malignen Erkrankungen (d.h. Lymphome, Multiple Myelome) eingeschlossen.

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen, die in kontrollierten klinischen Studien mit der Behandlung mit Nespo in Zusammenhang gebracht wurden, ist folgende:

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Systemorganklassen gemäß MedDRA	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig (≥1/100, <1/10)	Rash/Erytheme
Gefäßerkrankungen	Häufig (≥1/100, <1/10)	Thromboembolische Ereignisse einschließlich pulmonaler Embolien
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig (≥1/10)	Ödeme
	Häufig (≥1/100, <1/10)	Schmerzen an der Einstichstelle

Erfahrungen nach der Zulassung

Die nachfolgenden Nebenwirkungen wurden während der Anwendung von Nespo nach der Zulassung identifiziert:

- Erythroblastopenie: In Einzelfällen wurde in Verbindung mit einer Nespo-Therapie bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, 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 Nespo-Therapie abgebrochen werden und die Patienten dürfen nicht auf ein anderes rekombinantes Erythropoetin umgestellt werden (siehe Abschnitt 4.4).

- Allergische Reaktionen, einschließlich anaphylaktischer Reaktionen, Angioödeme, Hautrötungen und Urtikaria.

- Krampfanfälle

4.9 Überdosierung

Die therapeutische Breite von Nespo ist sehr groß. Selbst bei sehr hohen Serumspiegeln wurden keine Symptome einer Überdosierung beobachtet.

Im Falle einer Polyglobulie sollte Nespo vorübergehend abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2). Falls klinisch indiziert, kann eine Phlebotomie durchgeführt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antianämikum, ATC Code: B03XA02.

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.

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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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.

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 Dosisbedarfes hatte, wenn es als einzelne Injektion entweder alle drei Wochen, alle zwei Wochen oder einmal wöchentlich verabreicht wurde.

In einer randomisierten, doppelblinden, multinationalen Studie wurde die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit einer alle 3 Wochen erfolgenden Nespo-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 Nespo alle 3 Wochen, die andere Gruppe 2,25 µg/kg Nespo 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 (d.h. bei der ersten Dosisreduktion auf 300 µg in der Gruppe, die Nespo alle 3 Wochen erhielt und auf 1,35 µg/kg in der Gruppe, die eine wöchentliche Dosierung erhielt). In der Gruppe, in der Nespo alle 3 Wochen angewendet wurde, benötigten 72% der Patienten eine Dosisreduktion. In der Gruppe, in der Nespo 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 Nespo 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, wurde 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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

unterschiedliche Thromboseinzidenz und den damit verbundenen Komplikationen zwischen der Kontrollgruppe und der mit ESAs behandelten Gruppe erklären.

Zudem wurde ein systematischer Review von 57 klinischen Studien mit insgesamt 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.

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 Nespo 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 pharmakokinetischen Profile für den Erhebungszeitraum von bis zu einer Woche (168 Stunden) nach einer einzeln angewendeten subkutanen oder intravenösen Dosis wurden untersucht, um die Pharmakokinetik von Darbepoetin alfa bei dialyse- oder nicht-dialysepflichtigen pädiatrischen Patienten (3 bis 16 Jahre) mit chronischer Niereninsuffizienz zu bestimmen. Ein Vergleich mit den pharmakokinetischen Profilen von erwachsenen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, bei denen der gleiche Erhebungszeitraum untersucht wurde, ergab, dass die Pharmakokinetik von Darbepoetin alfa bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz vergleichbar war. Nach intravenöser Anwendung wurde 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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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 bis 8 µg/kg wöchentlich und 3 bis 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 Nespo alle drei Wochen in Kombination mit Chemotherapie behandelt wurden, wurde durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Studie ermöglichen 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 Nespo 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 Knochenmarkfibrose und Milzhypertrophie als auch eine Verbreiterung des EKG-QRS-Komplexes bei Hunden ein, jedoch wurden weder Herzrhythmusstörungen noch Veränderungen des QT-Intervalls beobachtet.

Nespo 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 postnatale Entwicklung. Die Plazentagängigkeit war minimal. Es wurde keine Veränderung der Fertilität festgestellt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumdihydrogenphosphat,
Dinatriumhydrogenphosphat,
Natriumchlorid,
Polysorbat 80,
Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien vorliegen, darf Nespo nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden oder als Infusion zusammen mit anderen Arzneimitteln gegeben werden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).
Nicht einfrieren.
Behältnis in der Umverpackung lagern, um es vor Licht zu schützen.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Eine Packung enthält einen bzw. vier vorgefüllte(n) Injektor(en) mit 130 µg Nespo Injektionslösung in 0,65 ml (200 µg/ml).

Die Spritze in dem Injektor ist aus Glas (Glasart I) mit einer 27 Gauge Injektionsnadel aus rostfreiem Stahl hergestellt. Die Nadelschutzkappe des vorgefüllten Injektors enthält getrockneten Naturkautschuk (ein Latexderivat). Siehe Abschnitt 4.4.

Möglicherweise werden nicht alle Packungen in den Handel gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Schachtel beinhaltet einen Beipackzettel mit einer vollständigen Anleitung zur Benutzung und Handhabung des vorgefüllten Injektors.

Der mit Nespo vorgefüllte Injektor (SureClick) gibt die gesamte Dosis jeder Darreichung ab.

Nespo ist ein steriles, aber nicht konserviertes Produkt. Es darf nicht mehr als eine Dosis pro vorgefülltem Injektor angewendet werden. Jeder vorgefüllte Injektor darf nur einmal verwendet werden. Jegliches in dem vorgefüllten Injektor verbleibende Arzneimittel muss verworfen werden.

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

Die Einstichstelle sollte gewechselt werden, um Beschwerden an der Injektionsstelle zu vermeiden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Verpackungsmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Mailand
Italien

Arzneimittel nicht länger zugelassen

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/01/184/054 (1-er Packung)
EU/1/01/184/066 (4-er Packung)

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Zulassung: 8. Juni 2001
Datum der letzten Verlängerung: 19. Mai 2006

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel- Agentur (EMEA) http://www.emea.europa.eu/ verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nespo 150 Mikrogramm Injektionslösung in einem vorgefüllten Injektor.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder vorgefüllte Injektor enthält 150 Mikrogramm Darbepoetin alfa in 0,3 ml (500 µg/ml).

Darbepoetin alfa wird gentechnologisch mit Hilfe von Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-K1) hergestellt.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektionszubereitung) in einem vorgefüllten Injektor (SureClick).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung der symptomatischen Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten.

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

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

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

Nespo (SureClick) ist gebrauchsfertig in einem vorgefüllten Injektor erhältlich. Nespo Injektionslösung in einem vorgefüllten Injektor darf nur subkutan angewendet werden. Hinweise für die Anwendung, Handhabung und Entsorgung siehe Abschnitt 6.6.

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. Nespo 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.

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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

(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 Nespo besteht aus zwei Phasen, der Korrekturphase und der Erhaltungsphase. Die Anleitung erfolgt im Folgenden separat für erwachsene und pädiatrische Patienten. Die Behandlung von pädiatrischen Patienten, die jünger als 1 Jahr sind, wurde nicht untersucht.

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. Bei nicht-dialysepflichtigen Patienten kann Nespo 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 circa 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

In der Erhaltungsphase kann Nespo einmal pro Woche oder einmal alle 2 Wochen angewendet werden. Dialysepatienten, die von einer wöchentlichen Dosierung auf eine Nespo-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 2 Wochen erreicht worden ist, kann Nespo bei nicht-dialysepflichtigen Patienten subkutan auch einmal monatlich angewendet werden. Die Dosis 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 circa 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 sollten engmaschig überwacht werden, um sicherzustellen, dass die niedrigste zugelassene Dosis von Nespo angewandt wird, um die Symptome der Anämie adäquat zu kontrollieren.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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, so dass 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 Nespo-Anwendung umgestellt werden können. Die wöchentliche Anfangsdosis von Nespo (µg/Woche) kann bestimmt werden durch Division der wöchentlichen Gesamtdosis von r-HuEPO (I.E./Woche) durch 200. Die zweiwöchentliche Anfangsdosis von Nespo (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 Nespo umgestellt, sollte die gleiche Applikationsart gewählt werden und der Hämoglobinwert wöchentlich oder alle zwei Wochen kontrolliert werden.

Pädiatrische Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

Korrekturphase

Bei pädiatrischen Patienten ≥ 11 Jahre beträgt die Anfangsdosis bei subkutaner oder intravenöser Anwendung 0,45 µg/kg Körpergewicht als einzelne Injektion einmal pro Woche. Bei nicht-dialysepflichtigen Patienten kann Nespo 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 circa 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.

Eine Anleitung bezüglich der Hämoglobinkorrektur für pädiatrische Patienten im Alter von 1 – 10 Jahren ist nicht verfügbar.

Erhaltungsphase

Bei pädiatrischen Patienten ≥ 11 Jahre kann Nespo in der Erhaltungsphase einmal pro Woche oder einmal alle 2 Wochen angewendet werden. Dialysepatienten, die von einer wöchentlichen Dosierung auf eine Nespo-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 2 Wochen erreicht worden ist, kann Nespo bei nicht-dialysepflichtigen Patienten subkutan auch einmal monatlich angewendet werden. Die Dosis sollte hierbei der doppelten Dosis der zweiwöchentlichen Anwendung entsprechen.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Bei pädiatrischen Patienten im Alter von 1-18 Jahren haben klinische Daten gezeigt, dass pädiatrische Patienten, die r-HuEPO zwei- oder dreimal pro Woche erhalten, auf eine wöchentliche Nespo-Anwendung und solche, die r-HuEPO einmal pro Woche erhalten, auf eine zweiwöchentliche Nespo-Anwendung umgestellt werden können. Die wöchentliche oder zweiwöchentliche Anfangsdosis von Nespo (µg/Woche) bei pädiatrischen Patienten kann durch Division der wöchentlichen Gesamtdosis von r-HuEPO (I.E./Woche) durch 240 bestimmt werden. Wegen individueller Schwankungsmöglichkeiten muss die Einstellung der optimalen therapeutischen Dosis bei jedem Patienten individuell erfolgen. Wird von r-HuEPO auf Nespo 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 circa 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 sollten engmaschig überwacht werden, um sicherzustellen, dass die niedrigste zugelassene Dosis von Nespo angewandt wird, um die Symptome der Anämie adäquat zu kontrollieren.

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, so dass entsprechende Dosisanpassungen zur Erhaltung des gewünschten Hämoglobinwertes durchgeführt werden können.

Behandlung der symptomatischen, chemotherapieinduzierten Anämie bei Tumorpatienten

Nespo 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 Körpergewicht), bei Anwendung einmal alle 3 Wochen. Alternativ kann eine wöchentliche Dosierung von 2,25 µg/kg Körpergewicht angewendet werden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Sofern der Patient nach 9 Wochen ein nur unzureichendes klinisches Ansprechen zeigt (Fatigue, Hämoglobinanstieg), ist eine weitere Therapie möglicherweise nicht wirksam.

Die Behandlung mit Nespo sollte ungefähr 4 Wochen nach Beendigung der Chemotherapie abgesetzt werden.

Wenn das therapeutische Ziel für den einzelnen Patienten erreicht wurde, muss eine Dosisreduktion um 25-50% erfolgen, um sicherzustellen, dass die niedrigste zugelassene Dosis von Nespo angewandt wird, um den Hämoglobinwert in einem Bereich zu halten, in dem die Symptome der Anämie adäquat 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 Nespo muss vorübergehend ausgesetzt werden, falls der Hämoglobinwert 13 g/dl (8,1 mmol/l) übersteigt. Nachdem der Hämoglobinwert auf unter 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.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegenüber Darbepoetin alfa, r-HuEPO oder einem der sonstigen Bestandteile.

Schwer kontrollierbarer Bluthochdruck.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

Der Blutdruck muss bei allen Patienten kontrolliert werden, insbesondere zu Beginn einer Nespo-Therapie. Bleibt der Blutdruck trotz Einleiten geeigneter Maßnahmen schwer kontrollierbar, kann der Hämoglobinwert möglicherweise durch eine Reduktion oder durch Aussetzen der Nespo-Dosis gesenkt werden (siehe Abschnitt 4.2).

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 Nespo-Therapie, sollten unverzüglich die Ursachen hierfür gesucht werden. Ein Mangel an Eisen, Folsäure oder Vitamin B12 reduziert die Wirksamkeit von Wirkstoffen, die die Erythropoese stimulieren 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.

Erythroblastopenien, durch neutralisierende Antikörper gegen Erythropoetin ausgelöst, wurden im Zusammenhang mit rekombinanten erythropoetischen Proteinen, einschließlich Darbepoetin alfa, berichtet. Dies wurde überwiegend bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz berichtet, die

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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 Darbepoetin alfa umgestellt werden (siehe Abschnitt 4.8).

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

Bei Patienten mit Sichelzellanämie oder Epilepsie muss Nespo mit Vorsicht angewendet werden.

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

Die Nadelschutzkappe des vorgefüllten Injektors enthält getrockneten Naturkautschuk (ein Latexderivat), der Allergien verursachen kann.

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 Ereignisse und Shunt-Thrombosen beobachtet, wenn Wirkstoffe, die die Erythropoese stimulieren, angewendet wurden, um einen Zielhämoglobinwert von über 12 g/dl (7,5 mmol/l) zu erreichen.

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.

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

Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

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

Bei Patienten mit chronischem Nierenversagen und klinisch evidenter ischämischer Herzerkrankung oder dekompensierter Herzinsuffizienz muss der Zielhämoglobinwert individuell bestimmt werden. Ein oberer Grenzwert von 12 g/dl (7,5 mmol/l) sollte bei diesen Patienten angestrebt werden, es sei denn, schwere Symptome, wie z.B. Angina pectoris, machen ein anderes Vorgehen notwendig.

Die Serum-Kaliumspiegel müssen während der Nespo-Therapie regelmäßig kontrolliert werden. Nach Nespo-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 Nespo-Anwendung in Betracht gezogen werden, bis sich der Spiegel normalisiert hat.

Tumorpatienten

Auswirkungen auf 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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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 Nespo und anderen, die Erythropoese stimulierenden Wirkstoffen:

- 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. ESAs 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. ESAs 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 Nespo mit anderen Substanzen hin. Jedoch besteht potentiell die Möglichkeit einer Wechselwirkung mit Arzneimitteln, die stark an Erythrozyten binden, z.B. Ciclosporin und Tacrolimus. Wird Darbepoetin alfa zusammen mit einem dieser Arzneistoffe angewendet, müssen die Blutspiegel dieser Arzneimittel kontrolliert und die Dosis dem steigenden Hämoglobinwert angepasst werden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Für Nespo sind keine klinischen Daten zur Anwendung in der Schwangerschaft verfügbar.

Studien bei Tieren geben keine Hinweise auf eine direkte schädigende Wirkung in Bezug auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung.

Eine Verordnung für Schwangere sollte mit Vorsicht erfolgen.

Da keine klinischen Erfahrungen mit stillenden Frauen vorliegen, darf Nespo in der Stillzeit nicht angewendet werden. Wenn eine Nespo-Therapie absolut indiziert ist, muss das Stillen beendet werden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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

Bei der Anwendung von Nespo wurden keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beobachtet.

4.8 Nebenwirkungen

Allgemein

Es wurde über schwerwiegende allergische Reaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktionen, Angioödeme, Dyspnoe, Hautrötungen und Urtikaria in Verbindung mit Darbepoetin alfa berichtet.

Erfahrungen aus klinischen Studien

Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

Die dargelegten Daten aus kontrollierten Studien schlossen 1357 Patienten ein, 766 die Nespo erhielten, und 591 Patienten, die r-HuEPO erhielten. In der Nespo-Gruppe erhielten 83% eine Dialyse und 17 % erhielten keine Dialyse.

Schmerzen an der Einstichstelle, die auf die Behandlung zurückgeführt werden, traten in Studien, in welchen Nespo als subkutane Injektion angewendet wurde, auf. Diese wurden im Vergleich zur r-HuEPO-Anwendung häufiger beobachtet. Die Beschwerden an der Einstichstelle waren im Allgemeinen leicht und von vorübergehender Art und traten überwiegend nach der ersten Injektion auf.

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen, die in kontrollierten klinischen Studien mit der Behandlung mit Nespo in Zusammenhang gebracht wurden, ist folgende:

Systemorganklassen gemäß MedDRA	**Häufigkeit**	**Nebenwirkungen**
Herzerkrankungen	Sehr häufig (≥1/10)	Bluthochdruck
Erkankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig (≥1/100, <1/10)	Rash/Erytheme
Gefäßerkrankungen	Gelegentlich (≥1/1.000, <1/100)	Thromboembolische Ereignisse
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig (≥1/100, <1/10)	Schmerzen an der Einstichstelle

Tumorpatienten

Die Nebenwirkungen wurden basierend auf gepoolten Daten von sieben randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien mit Nespo, die insgesamt 2112 Patienten (Nespo 1200, Placebo 912) umfassten, bestimmt. In diese klinischen Studien wurden Patienten mit soliden Tumoren (d.h. Bronchial-, Mamma-, Kolon-, Ovarialkarzinome) und lymphoiden malignen Erkrankungen (d.h. Lymphome, Multiple Myelome) eingeschlossen.

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen, die in kontrollierten klinischen Studien mit der Behandlung mit Nespo in Zusammenhang gebracht wurden, ist folgende:

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Systemorganklassen gemäß MedDRA	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig (≥1/100, <1/10)	Rash/Erytheme
Gefäßerkrankungen	Häufig (≥1/100, <1/10)	Thromboembolische Ereignisse einschließlich pulmonaler Embolien
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig (≥1/10)	Ödeme
	Häufig (≥1/100, <1/10)	Schmerzen an der Einstichstelle

Erfahrungen nach der Zulassung

Die nachfolgenden Nebenwirkungen wurden während der Anwendung von Nespo nach der Zulassung identifiziert:

- Erythroblastopenie: In Einzelfällen wurde in Verbindung mit einer Nespo-Therapie bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, 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 Nespo-Therapie abgebrochen werden und die Patienten dürfen nicht auf ein anderes rekombinantes Erythropoetin umgestellt werden (siehe Abschnitt 4.4).

- Allergische Reaktionen, einschließlich anaphylaktischer Reaktionen, Angioödeme, Hautrötungen und Urtikaria.

- Krampfanfälle

4.9 Überdosierung

Die therapeutische Breite von Nespo ist sehr groß. Selbst bei sehr hohen Serumspiegeln wurden keine Symptome einer Überdosierung beobachtet.

Im Falle einer Polyglobulie sollte Nespo vorübergehend abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2). Falls klinisch indiziert, kann eine Phlebotomie durchgeführt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antianämikum, ATC Code: B03XA02.

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.

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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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.

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 Dosisbedarfes hatte, wenn es als einzelne Injektion entweder alle drei Wochen, alle zwei Wochen oder einmal wöchentlich verabreicht wurde.

In einer randomisierten, doppelblinden, multinationalen Studie wurde die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit einer alle 3 Wochen erfolgenden Nespo-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 Nespo alle 3 Wochen, die andere Gruppe 2,25 µg/kg Nespo 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 (d.h. bei der ersten Dosisreduktion auf 300 µg in der Gruppe, die Nespo alle 3 Wochen erhielt und auf 1,35 µg/kg in der Gruppe, die eine wöchentliche Dosierung erhielt). In der Gruppe, in der Nespo alle 3 Wochen angewendet wurde, benötigten 72% der Patienten eine Dosisreduktion. In der Gruppe, in der Nespo 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 Nespo 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, wurde 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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

unterschiedliche Thromboseinzidenz und den damit verbundenen Komplikationen zwischen der Kontrollgruppe und der mit ESAs behandelten Gruppe erklären.

Zudem wurde ein systematischer Review von 57 klinischen Studien mit insgesamt 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.

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 Nespo 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 pharmakokinetischen Profile für den Erhebungszeitraum von bis zu einer Woche (168 Stunden) nach einer einzeln angewendeten subkutanen oder intravenösen Dosis wurden untersucht, um die Pharmakokinetik von Darbepoetin alfa bei dialyse- oder nicht-dialysepflichtigen pädiatrischen Patienten (3 bis 16 Jahre) mit chronischer Niereninsuffizienz zu bestimmen. Ein Vergleich mit den pharmakokinetischen Profilen von erwachsenen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, bei denen der gleiche Erhebungszeitraum untersucht wurde, ergab, dass die Pharmakokinetik von Darbepoetin alfa bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz vergleichbar war. Nach intravenöser Anwendung wurde 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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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 bis 8 µg/kg wöchentlich und 3 bis 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 Nespo alle drei Wochen in Kombination mit Chemotherapie behandelt wurden, wurde durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Studie ermöglichen 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 Nespo 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 Knochenmarkfibrose und Milzhypertrophie als auch eine Verbreiterung des EKG-QRS-Komplexes bei Hunden ein, jedoch wurden weder Herzrhythmusstörungen noch Veränderungen des QT-Intervalls beobachtet.

Nespo 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 postnatale Entwicklung. Die Plazentagängigkeit war minimal. Es wurde keine Veränderung der Fertilität festgestellt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumdihydrogenphosphat,
Dinatriumhydrogenphosphat,
Natriumchlorid,
Polysorbat 80,
Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien vorliegen, darf Nespo nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden oder als Infusion zusammen mit anderen Arzneimitteln gegeben werden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).
Nicht einfrieren.
Behältnis in der Umverpackung lagern, um es vor Licht zu schützen.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Eine Packung enthält einen bzw. vier vorgefüllte(n) Injektor(en) mit 150 µg Nespo Injektionslösung in 0,3 ml (500 µg/ml).

Die Spritze in dem Injektor ist aus Glas (Glasart I) mit einer 27 Gauge Injektionsnadel aus rostfreiem Stahl hergestellt. Die Nadelschutzkappe des vorgefüllten Injektors enthält getrockneten Naturkautschuk (ein Latexderivat). Siehe Abschnitt 4.4.

Möglicherweise werden nicht alle Packungen in den Handel gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Schachtel beinhaltet einen Beipackzettel mit einer vollständigen Anleitung zur Benutzung und Handhabung des vorgefüllten Injektors.

Der mit Nespo vorgefüllte Injektor (SureClick) gibt die gesamte Dosis jeder Darreichung ab.

Nespo ist ein steriles, aber nicht konserviertes Produkt. Es darf nicht mehr als eine Dosis pro vorgefülltem Injektor angewendet werden. Jeder vorgefüllte Injektor darf nur einmal verwendet werden. Jegliches in dem vorgefüllten Injektor verbleibende Arzneimittel muss verworfen werden.

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

Die Einstichstelle sollte gewechselt werden, um Beschwerden an der Injektionsstelle zu vermeiden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Verpackungsmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Mailand
Italien

Arzneimittel nicht länger zugelassen

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/01/184/054 (1-er Packung)
EU/1/01/184/066 (4-er Packung)

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Zulassung: 8. Juni 2001
Datum der letzten Verlängerung: 19. Mai 2006

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel- Agentur (EMEA) http://www.emea.europa.eu/ verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nespo 300 Mikrogramm Injektionslösung in einem vorgefüllten Injektor.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder vorgefüllte Injektor enthält 300 Mikrogramm Darbepoetin alfa in 0,6 ml (500 µg/ml).

Darbepoetin alfa wird gentechnologisch mit Hilfe von Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-K1) hergestellt.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektionszubereitung) in einem vorgefüllten Injektor (SureClick).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung der symptomatischen Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten.

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

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

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

Nespo (SureClick) ist gebrauchsfertig in einem vorgefüllten Injektor erhältlich. Nespo Injektionslösung in einem vorgefüllten Injektor darf nur subkutan angewendet werden. Hinweise für die Anwendung, Handhabung und Entsorgung siehe Abschnitt 6.6.

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. Nespo 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.

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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

(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 Nespo besteht aus zwei Phasen, der Korrekturphase und der Erhaltungsphase. Die Anleitung erfolgt im Folgenden separat für erwachsene und pädiatrische Patienten. Die Behandlung von pädiatrischen Patienten, die jünger als 1 Jahr sind, wurde nicht untersucht.

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. Bei nicht-dialysepflichtigen Patienten kann Nespo 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 circa 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

In der Erhaltungsphase kann Nespo einmal pro Woche oder einmal alle 2 Wochen angewendet werden. Dialysepatienten, die von einer wöchentlichen Dosierung auf eine Nespo-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 2 Wochen erreicht worden ist, kann Nespo bei nicht-dialysepflichtigen Patienten subkutan auch einmal monatlich angewendet werden. Die Dosis 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 circa 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 sollten engmaschig überwacht werden, um sicherzustellen, dass die niedrigste zugelassene Dosis von Nespo angewandt wird, um die Symptome der Anämie adäquat zu kontrollieren.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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, so dass 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 Nespo-Anwendung umgestellt werden können. Die wöchentliche Anfangsdosis von Nespo (µg/Woche) kann bestimmt werden durch Division der wöchentlichen Gesamtdosis von r-HuEPO (I.E./Woche) durch 200. Die zweiwöchentliche Anfangsdosis von Nespo (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 Nespo umgestellt, sollte die gleiche Applikationsart gewählt werden und der Hämoglobinwert wöchentlich oder alle zwei Wochen kontrolliert werden.

Pädiatrische Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

Korrekturphase

Bei pädiatrischen Patienten ≥ 11 Jahre beträgt die Anfangsdosis bei subkutaner oder intravenöser Anwendung 0,45 µg/kg Körpergewicht als einzelne Injektion einmal pro Woche. Bei nicht-dialysepflichtigen Patienten kann Nespo 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 circa 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.

Eine Anleitung bezüglich der Hämoglobinkorrektur für pädiatrische Patienten im Alter von 1 – 10 Jahren ist nicht verfügbar.

Erhaltungsphase

Bei pädiatrischen Patienten ≥ 11 Jahre kann Nespo in der Erhaltungsphase einmal pro Woche oder einmal alle 2 Wochen angewendet werden. Dialysepatienten, die von einer wöchentlichen Dosierung auf eine Nespo-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 2 Wochen erreicht worden ist, kann Nespo bei nicht-dialysepflichtigen Patienten subkutan auch einmal monatlich angewendet werden. Die Dosis sollte hierbei der doppelten Dosis der zweiwöchentlichen Anwendung entsprechen.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Bei pädiatrischen Patienten im Alter von 1-18 Jahren haben klinische Daten gezeigt, dass pädiatrische Patienten, die r-HuEPO zwei- oder dreimal pro Woche erhalten, auf eine wöchentliche Nespo-Anwendung und solche, die r-HuEPO einmal pro Woche erhalten, auf eine zweiwöchentliche Nespo-Anwendung umgestellt werden können. Die wöchentliche oder zweiwöchentliche Anfangsdosis von Nespo (µg/Woche) bei pädiatrischen Patienten kann durch Division der wöchentlichen Gesamtdosis von r-HuEPO (I.E./Woche) durch 240 bestimmt werden. Wegen individueller Schwankungsmöglichkeiten muss die Einstellung der optimalen therapeutischen Dosis bei jedem Patienten individuell erfolgen. Wird von r-HuEPO auf Nespo 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 circa 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 sollten engmaschig überwacht werden, um sicherzustellen, dass die niedrigste zugelassene Dosis von Nespo angewandt wird, um die Symptome der Anämie adäquat zu kontrollieren.

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, so dass entsprechende Dosisanpassungen zur Erhaltung des gewünschten Hämoglobinwertes durchgeführt werden können.

Behandlung der symptomatischen, chemotherapieinduzierten Anämie bei Tumorpatienten

Nespo 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 Körpergewicht), bei Anwendung einmal alle 3 Wochen. Alternativ kann eine wöchentliche Dosierung von 2,25 µg/kg Körpergewicht angewendet werden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Sofern der Patient nach 9 Wochen ein nur unzureichendes klinisches Ansprechen zeigt (Fatigue, Hämoglobinanstieg), ist eine weitere Therapie möglicherweise nicht wirksam.

Die Behandlung mit Nespo sollte ungefähr 4 Wochen nach Beendigung der Chemotherapie abgesetzt werden.

Wenn das therapeutische Ziel für den einzelnen Patienten erreicht wurde, muss eine Dosisreduktion um 25-50% erfolgen, um sicherzustellen, dass die niedrigste zugelassene Dosis von Nespo angewandt wird, um den Hämoglobinwert in einem Bereich zu halten, in dem die Symptome der Anämie adäquat 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 Nespo muss vorübergehend ausgesetzt werden, falls der Hämoglobinwert 13 g/dl (8,1 mmol/l) übersteigt. Nachdem der Hämoglobinwert auf unter 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.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegenüber Darbepoetin alfa, r-HuEPO oder einem der sonstigen Bestandteile.

Schwer kontrollierbarer Bluthochdruck.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

Der Blutdruck muss bei allen Patienten kontrolliert werden, insbesondere zu Beginn einer Nespo-Therapie. Bleibt der Blutdruck trotz Einleiten geeigneter Maßnahmen schwer kontrollierbar, kann der Hämoglobinwert möglicherweise durch eine Reduktion oder durch Aussetzen der Nespo-Dosis gesenkt werden (siehe Abschnitt 4.2).

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 Nespo-Therapie, sollten unverzüglich die Ursachen hierfür gesucht werden. Ein Mangel an Eisen, Folsäure oder Vitamin B12 reduziert die Wirksamkeit von Wirkstoffen, die die Erythropoese stimulieren 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.

Erythroblastopenien, durch neutralisierende Antikörper gegen Erythropoetin ausgelöst, wurden im Zusammenhang mit rekombinanten erythropoetischen Proteinen, einschließlich Darbepoetin alfa, berichtet. Dies wurde überwiegend bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz berichtet, die

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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 Darbepoetin alfa umgestellt werden (siehe Abschnitt 4.8).

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

Bei Patienten mit Sichelzellanämie oder Epilepsie muss Nespo mit Vorsicht angewendet werden.

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

Die Nadelschutzkappe des vorgefüllten Injektors enthält getrockneten Naturkautschuk (ein Latexderivat), der Allergien verursachen kann.

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 Ereignisse und Shunt-Thrombosen beobachtet, wenn Wirkstoffe, die die Erythropoese stimulieren, angewendet wurden, um einen Zielhämoglobinwert von über 12 g/dl (7,5 mmol/l) zu erreichen.

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.

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

Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

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

Bei Patienten mit chronischem Nierenversagen und klinisch evidenter ischämischer Herzerkrankung oder dekompensierter Herzinsuffizienz muss der Zielhämoglobinwert individuell bestimmt werden. Ein oberer Grenzwert von 12 g/dl (7,5 mmol/l) sollte bei diesen Patienten angestrebt werden, es sei denn, schwere Symptome, wie z.B. Angina pectoris, machen ein anderes Vorgehen notwendig.

Die Serum-Kaliumspiegel müssen während der Nespo-Therapie regelmäßig kontrolliert werden. Nach Nespo-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 Nespo-Anwendung in Betracht gezogen werden, bis sich der Spiegel normalisiert hat.

Tumorpatienten

Auswirkungen auf 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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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 Nespo und anderen, die Erythropoese stimulierenden Wirkstoffen:

- 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. ESAs 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. ESAs 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 Nespo mit anderen Substanzen hin. Jedoch besteht potentiell die Möglichkeit einer Wechselwirkung mit Arzneimitteln, die stark an Erythrozyten binden, z.B. Ciclosporin und Tacrolimus. Wird Darbepoetin alfa zusammen mit einem dieser Arzneistoffe angewendet, müssen die Blutspiegel dieser Arzneimittel kontrolliert und die Dosis dem steigenden Hämoglobinwert angepasst werden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Für Nespo sind keine klinischen Daten zur Anwendung in der Schwangerschaft verfügbar.

Studien bei Tieren geben keine Hinweise auf eine direkte schädigende Wirkung in Bezug auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung.

Eine Verordnung für Schwangere sollte mit Vorsicht erfolgen.

Da keine klinischen Erfahrungen mit stillenden Frauen vorliegen, darf Nespo in der Stillzeit nicht angewendet werden. Wenn eine Nespo-Therapie absolut indiziert ist, muss das Stillen beendet werden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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

Bei der Anwendung von Nespo wurden keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beobachtet.

4.8 Nebenwirkungen

Allgemein

Es wurde über schwerwiegende allergische Reaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktionen, Angioödeme, Dyspnoe, Hautrötungen und Urtikaria in Verbindung mit Darbepoetin alfa berichtet.

Erfahrungen aus klinischen Studien

Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

Die dargelegten Daten aus kontrollierten Studien schlossen 1357 Patienten ein, 766 die Nespo erhielten, und 591 Patienten, die r-HuEPO erhielten. In der Nespo-Gruppe erhielten 83% eine Dialyse und 17 % erhielten keine Dialyse.

Schmerzen an der Einstichstelle, die auf die Behandlung zurückgeführt werden, traten in Studien, in welchen Nespo als subkutane Injektion angewendet wurde, auf. Diese wurden im Vergleich zur r-HuEPO-Anwendung häufiger beobachtet. Die Beschwerden an der Einstichstelle waren im Allgemeinen leicht und von vorübergehender Art und traten überwiegend nach der ersten Injektion auf.

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen, die in kontrollierten klinischen Studien mit der Behandlung mit Nespo in Zusammenhang gebracht wurden, ist folgende:

Systemorganklassen gemäß MedDRA	**Häufigkeit**	**Nebenwirkungen**
Herzerkrankungen	Sehr häufig (≥1/10)	Bluthochdruck
Erkankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig (≥1/100, <1/10)	Rash/Erytheme
Gefäßerkrankungen	Gelegentlich (≥1/1.000, <1/100)	Thromboembolische Ereignisse
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig (≥1/100, <1/10)	Schmerzen an der Einstichstelle

Tumorpatienten

Die Nebenwirkungen wurden basierend auf gepoolten Daten von sieben randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien mit Nespo, die insgesamt 2112 Patienten (Nespo 1200, Placebo 912) umfassten, bestimmt. In diese klinischen Studien wurden Patienten mit soliden Tumoren (d.h. Bronchial-, Mamma-, Kolon-, Ovarialkarzinome) und lymphoiden malignen Erkrankungen (d.h. Lymphome, Multiple Myelome) eingeschlossen.

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen, die in kontrollierten klinischen Studien mit der Behandlung mit Nespo in Zusammenhang gebracht wurden, ist folgende:

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Systemorganklassen gemäß MedDRA	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig (≥1/100, <1/10)	Rash/Erytheme
Gefäßerkrankungen	Häufig (≥1/100, <1/10)	Thromboembolische Ereignisse einschließlich pulmonaler Embolien
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig (≥1/10)	Ödeme
	Häufig (≥1/100, <1/10)	Schmerzen an der Einstichstelle

Erfahrungen nach der Zulassung

Die nachfolgenden Nebenwirkungen wurden während der Anwendung von Nespo nach der Zulassung identifiziert:

- Erythroblastopenie: In Einzelfällen wurde in Verbindung mit einer Nespo-Therapie bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, 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 Nespo-Therapie abgebrochen werden und die Patienten dürfen nicht auf ein anderes rekombinantes Erythropoetin umgestellt werden (siehe Abschnitt 4.4).

- Allergische Reaktionen, einschließlich anaphylaktischer Reaktionen, Angioödeme, Hautrötungen und Urtikaria.

- Krampfanfälle

4.9 Überdosierung

Die therapeutische Breite von Nespo ist sehr groß. Selbst bei sehr hohen Serumspiegeln wurden keine Symptome einer Überdosierung beobachtet.

Im Falle einer Polyglobulie sollte Nespo vorübergehend abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2). Falls klinisch indiziert, kann eine Phlebotomie durchgeführt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antianämikum, ATC Code: B03XA02.

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.

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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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.

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 Dosisbedarfes hatte, wenn es als einzelne Injektion entweder alle drei Wochen, alle zwei Wochen oder einmal wöchentlich verabreicht wurde.

In einer randomisierten, doppelblinden, multinationalen Studie wurde die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit einer alle 3 Wochen erfolgenden Nespo-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 Nespo alle 3 Wochen, die andere Gruppe 2,25 µg/kg Nespo 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 (d.h. bei der ersten Dosisreduktion auf 300 µg in der Gruppe, die Nespo alle 3 Wochen erhielt und auf 1,35 µg/kg in der Gruppe, die eine wöchentliche Dosierung erhielt). In der Gruppe, in der Nespo alle 3 Wochen angewendet wurde, benötigten 72% der Patienten eine Dosisreduktion. In der Gruppe, in der Nespo 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 Nespo 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, wurde 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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

unterschiedliche Thromboseinzidenz und den damit verbundenen Komplikationen zwischen der Kontrollgruppe und der mit ESAs behandelten Gruppe erklären.

Zudem wurde ein systematischer Review von 57 klinischen Studien mit insgesamt 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.

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 Nespo 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 pharmakokinetischen Profile für den Erhebungszeitraum von bis zu einer Woche (168 Stunden) nach einer einzeln angewendeten subkutanen oder intravenösen Dosis wurden untersucht, um die Pharmakokinetik von Darbepoetin alfa bei dialyse- oder nicht-dialysepflichtigen pädiatrischen Patienten (3 bis 16 Jahre) mit chronischer Niereninsuffizienz zu bestimmen. Ein Vergleich mit den pharmakokinetischen Profilen von erwachsenen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, bei denen der gleiche Erhebungszeitraum untersucht wurde, ergab, dass die Pharmakokinetik von Darbepoetin alfa bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz vergleichbar war. Nach intravenöser Anwendung wurde 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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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 bis 8 µg/kg wöchentlich und 3 bis 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 Nespo alle drei Wochen in Kombination mit Chemotherapie behandelt wurden, wurde durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Studie ermöglichen 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 Nespo 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 Knochenmarkfibrose und Milzhypertrophie als auch eine Verbreiterung des EKG-QRS-Komplexes bei Hunden ein, jedoch wurden weder Herzrhythmusstörungen noch Veränderungen des QT-Intervalls beobachtet.

Nespo 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 postnatale Entwicklung. Die Plazentagängigkeit war minimal. Es wurde keine Veränderung der Fertilität festgestellt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumdihydrogenphosphat,
Dinatriumhydrogenphosphat,
Natriumchlorid,
Polysorbat 80,
Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien vorliegen, darf Nespo nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden oder als Infusion zusammen mit anderen Arzneimitteln gegeben werden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).
Nicht einfrieren.
Behältnis in der Umverpackung lagern, um es vor Licht zu schützen.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Eine Packung enthält einen bzw. vier vorgefüllte(n) Injektor(en) mit 300 µg Nespo Injektionslösung in 0,6 ml (500 µg/ml).

Die Spritze in dem Injektor ist aus Glas (Glasart I) mit einer 27 Gauge Injektionsnadel aus rostfreiem Stahl hergestellt. Die Nadelschutzkappe des vorgefüllten Injektors enthält getrockneten Naturkautschuk (ein Latexderivat). Siehe Abschnitt 4.4.

Möglicherweise werden nicht alle Packungen in den Handel gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Schachtel beinhaltet einen Beipackzettel mit einer vollständigen Anleitung zur Benutzung und Handhabung des vorgefüllten Injektors.

Der mit Nespo vorgefüllte Injektor (SureClick) gibt die gesamte Dosis jeder Darreichung ab.

Nespo ist ein steriles, aber nicht konserviertes Produkt. Es darf nicht mehr als eine Dosis pro vorgefülltem Injektor angewendet werden. Jeder vorgefüllte Injektor darf nur einmal verwendet werden. Jegliches in dem vorgefüllten Injektor verbleibende Arzneimittel muss verworfen werden.

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

Die Einstichstelle sollte gewechselt werden, um Beschwerden an der Injektionsstelle zu vermeiden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Verpackungsmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Mailand
Italien

Arzneimittel nicht länger zugelassen

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/01/184/055 (1-er Packung)
EU/1/01/184/067 (4-er Packung)

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Zulassung: 8. Juni 2001
Datum der letzten Verlängerung: 19. Mai 2006

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel- Agentur (EMEA) http://www.emea.europa.eu/ verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nespo 500 Mikrogramm Injektionslösung in einem vorgefüllten Injektor.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder vorgefüllte Injektor enthält 500 Mikrogramm Darbepoetin alfa in 1 ml (500 µg/ml).

Darbepoetin alfa wird gentechnologisch mit Hilfe von Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-K1) hergestellt.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektionszubereitung) in einem vorgefüllten Injektor (SureClick).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung der symptomatischen Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten.

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

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

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

Nespo (SureClick) ist gebrauchsfertig in einem vorgefüllten Injektor erhältlich. Nespo Injektionslösung in einem vorgefüllten Injektor darf nur subkutan angewendet werden. Hinweise für die Anwendung, Handhabung und Entsorgung siehe Abschnitt 6.6.

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. Nespo 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.

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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

(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 Nespo besteht aus zwei Phasen, der Korrekturphase und der Erhaltungsphase. Die Anleitung erfolgt im Folgenden separat für erwachsene und pädiatrische Patienten. Die Behandlung von pädiatrischen Patienten, die jünger als 1 Jahr sind, wurde nicht untersucht.

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. Bei nicht-dialysepflichtigen Patienten kann Nespo 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 circa 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

In der Erhaltungsphase kann Nespo einmal pro Woche oder einmal alle 2 Wochen angewendet werden. Dialysepatienten, die von einer wöchentlichen Dosierung auf eine Nespo-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 2 Wochen erreicht worden ist, kann Nespo bei nicht-dialysepflichtigen Patienten subkutan auch einmal monatlich angewendet werden. Die Dosis 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 circa 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 sollten engmaschig überwacht werden, um sicherzustellen, dass die niedrigste zugelassene Dosis von Nespo angewandt wird, um die Symptome der Anämie adäquat zu kontrollieren.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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, so dass 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 Nespo-Anwendung umgestellt werden können. Die wöchentliche Anfangsdosis von Nespo (µg/Woche) kann bestimmt werden durch Division der wöchentlichen Gesamtdosis von r-HuEPO (I.E./Woche) durch 200. Die zweiwöchentliche Anfangsdosis von Nespo (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 Nespo umgestellt, sollte die gleiche Applikationsart gewählt werden und der Hämoglobinwert wöchentlich oder alle zwei Wochen kontrolliert werden.

Pädiatrische Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

Korrekturphase

Bei pädiatrischen Patienten ≥ 11 Jahre beträgt die Anfangsdosis bei subkutaner oder intravenöser Anwendung 0,45 µg/kg Körpergewicht als einzelne Injektion einmal pro Woche. Bei nicht-dialysepflichtigen Patienten kann Nespo 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 circa 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.

Eine Anleitung bezüglich der Hämoglobinkorrektur für pädiatrische Patienten im Alter von 1 – 10 Jahren ist nicht verfügbar.

Erhaltungsphase

Bei pädiatrischen Patienten ≥ 11 Jahre kann Nespo in der Erhaltungsphase einmal pro Woche oder einmal alle 2 Wochen angewendet werden. Dialysepatienten, die von einer wöchentlichen Dosierung auf eine Nespo-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 2 Wochen erreicht worden ist, kann Nespo bei nicht-dialysepflichtigen Patienten subkutan auch einmal monatlich angewendet werden. Die Dosis sollte hierbei der doppelten Dosis der zweiwöchentlichen Anwendung entsprechen.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Bei pädiatrischen Patienten im Alter von 1-18 Jahren haben klinische Daten gezeigt, dass pädiatrische Patienten, die r-HuEPO zwei- oder dreimal pro Woche erhalten, auf eine wöchentliche Nespo-Anwendung und solche, die r-HuEPO einmal pro Woche erhalten, auf eine zweiwöchentliche Nespo-Anwendung umgestellt werden können. Die wöchentliche oder zweiwöchentliche Anfangsdosis von Nespo (µg/Woche) bei pädiatrischen Patienten kann durch Division der wöchentlichen Gesamtdosis von r-HuEPO (I.E./Woche) durch 240 bestimmt werden. Wegen individueller Schwankungsmöglichkeiten muss die Einstellung der optimalen therapeutischen Dosis bei jedem Patienten individuell erfolgen. Wird von r-HuEPO auf Nespo 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 circa 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 sollten engmaschig überwacht werden, um sicherzustellen, dass die niedrigste zugelassene Dosis von Nespo angewandt wird, um die Symptome der Anämie adäquat zu kontrollieren.

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, so dass entsprechende Dosisanpassungen zur Erhaltung des gewünschten Hämoglobinwertes durchgeführt werden können.

Behandlung der symptomatischen, chemotherapieinduzierten Anämie bei Tumorpatienten

Nespo 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 Körpergewicht), bei Anwendung einmal alle 3 Wochen. Alternativ kann eine wöchentliche Dosierung von 2,25 µg/kg Körpergewicht angewendet werden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Sofern der Patient nach 9 Wochen ein nur unzureichendes klinisches Ansprechen zeigt (Fatigue, Hämoglobinanstieg), ist eine weitere Therapie möglicherweise nicht wirksam.

Die Behandlung mit Nespo sollte ungefähr 4 Wochen nach Beendigung der Chemotherapie abgesetzt werden.

Wenn das therapeutische Ziel für den einzelnen Patienten erreicht wurde, muss eine Dosisreduktion um 25-50% erfolgen, um sicherzustellen, dass die niedrigste zugelassene Dosis von Nespo angewandt wird, um den Hämoglobinwert in einem Bereich zu halten, in dem die Symptome der Anämie adäquat 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 Nespo muss vorübergehend ausgesetzt werden, falls der Hämoglobinwert 13 g/dl (8,1 mmol/l) übersteigt. Nachdem der Hämoglobinwert auf unter 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.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegenüber Darbepoetin alfa, r-HuEPO oder einem der sonstigen Bestandteile.

Schwer kontrollierbarer Bluthochdruck.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

Der Blutdruck muss bei allen Patienten kontrolliert werden, insbesondere zu Beginn einer Nespo-Therapie. Bleibt der Blutdruck trotz Einleiten geeigneter Maßnahmen schwer kontrollierbar, kann der Hämoglobinwert möglicherweise durch eine Reduktion oder durch Aussetzen der Nespo-Dosis gesenkt werden (siehe Abschnitt 4.2).

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 Nespo-Therapie, sollten unverzüglich die Ursachen hierfür gesucht werden. Ein Mangel an Eisen, Folsäure oder Vitamin B12 reduziert die Wirksamkeit von Wirkstoffen, die die Erythropoese stimulieren 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.

Erythroblastopenien, durch neutralisierende Antikörper gegen Erythropoetin ausgelöst, wurden im Zusammenhang mit rekombinanten erythropoetischen Proteinen, einschließlich Darbepoetin alfa, berichtet. Dies wurde überwiegend bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz berichtet, die

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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 Darbepoetin alfa umgestellt werden (siehe Abschnitt 4.8).

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

Bei Patienten mit Sichelzellanämie oder Epilepsie muss Nespo mit Vorsicht angewendet werden.

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

Die Nadelschutzkappe des vorgefüllten Injektors enthält getrockneten Naturkautschuk (ein Latexderivat), der Allergien verursachen kann.

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 Ereignisse und Shunt-Thrombosen beobachtet, wenn Wirkstoffe, die die Erythropoese stimulieren, angewendet wurden, um einen Zielhämoglobinwert von über 12 g/dl (7,5 mmol/l) zu erreichen.

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.

Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

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

Bei Patienten mit chronischem Nierenversagen und klinisch evidenter ischämischer Herzerkrankung oder dekompensierter Herzinsuffizienz muss der Zielhämoglobinwert individuell bestimmt werden. Ein oberer Grenzwert von 12 g/dl (7,5 mmol/l) sollte bei diesen Patienten angestrebt werden, es sei denn, schwere Symptome, wie z.B. Angina pectoris, machen ein anderes Vorgehen notwendig.

Die Serum-Kaliumspiegel müssen während der Nespo-Therapie regelmäßig kontrolliert werden. Nach Nespo-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 Nespo-Anwendung in Betracht gezogen werden, bis sich der Spiegel normalisiert hat.

Tumorpatienten

Auswirkungen auf 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.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

In kontrollierten klinischen Studien zeigte die Anwendung von Nespo und anderen, die Erythropoese stimulierenden Wirkstoffen:

- 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. ESAs 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. ESAs 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 Nespo mit anderen Substanzen hin. Jedoch besteht potentiell die Möglichkeit einer Wechselwirkung mit Arzneimitteln, die stark an Erythrozyten binden, z.B. Ciclosporin und Tacrolimus. Wird Darbepoetin alfa zusammen mit einem dieser Arzneistoffe angewendet, müssen die Blutspiegel dieser Arzneimittel kontrolliert und die Dosis dem steigenden Hämoglobinwert angepasst werden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Für Nespo sind keine klinischen Daten zur Anwendung in der Schwangerschaft verfügbar.

Studien bei Tieren geben keine Hinweise auf eine direkte schädigende Wirkung in Bezug auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung.

Eine Verordnung für Schwangere sollte mit Vorsicht erfolgen.

Da keine klinischen Erfahrungen mit stillenden Frauen vorliegen, darf Nespo in der Stillzeit nicht angewendet werden. Wenn eine Nespo-Therapie absolut indiziert ist, muss das Stillen beendet werden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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

Bei der Anwendung von Nespo wurden keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beobachtet.

4.8 Nebenwirkungen

Allgemein

Es wurde über schwerwiegende allergische Reaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktionen, Angioödeme, Dyspnoe, Hautrötungen und Urtikaria in Verbindung mit Darbepoetin alfa berichtet.

Erfahrungen aus klinischen Studien

Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

Die dargelegten Daten aus kontrollierten Studien schlossen 1357 Patienten ein, 766 die Nespo erhielten, und 591 Patienten, die r-HuEPO erhielten. In der Nespo-Gruppe erhielten 83% eine Dialyse und 17 % erhielten keine Dialyse.

Schmerzen an der Einstichstelle, die auf die Behandlung zurückgeführt werden, traten in Studien, in welchen Nespo als subkutane Injektion angewendet wurde, auf. Diese wurden im Vergleich zur r-HuEPO-Anwendung häufiger beobachtet. Die Beschwerden an der Einstichstelle waren im Allgemeinen leicht und von vorübergehender Art und traten überwiegend nach der ersten Injektion auf.

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen, die in kontrollierten klinischen Studien mit der Behandlung mit Nespo in Zusammenhang gebracht wurden, ist folgende:

Systemorganklassen gemäß MedDRA	**Häufigkeit**	**Nebenwirkungen**
Herzerkrankungen	Sehr häufig (≥1/10)	Bluthochdruck
Erkankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig (≥1/100, <1/10)	Rash/Erytheme
Gefäßerkrankungen	Gelegentlich (≥1/1.000, <1/100)	Thromboembolische Ereignisse
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig (≥1/100, <1/10)	Schmerzen an der Einstichstelle

Tumorpatienten

Die Nebenwirkungen wurden basierend auf gepoolten Daten von sieben randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien mit Nespo, die insgesamt 2112 Patienten (Nespo 1200, Placebo 912) umfassten, bestimmt. In diese klinischen Studien wurden Patienten mit soliden Tumoren (d.h. Bronchial-, Mamma-, Kolon-, Ovarialkarzinome) und lymphoiden malignen Erkrankungen (d.h. Lymphome, Multiple Myelome) eingeschlossen.

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen, die in kontrollierten klinischen Studien mit der Behandlung mit Nespo in Zusammenhang gebracht wurden, ist folgende:

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Systemorganklassen gemäß MedDRA	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig (≥1/100, <1/10)	Rash/Erytheme
Gefäßerkrankungen	Häufig (≥1/100, <1/10)	Thromboembolische Ereignisse einschließlich pulmonaler Embolien
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig (≥1/10)	Ödeme
	Häufig (≥1/100, <1/10)	Schmerzen an der Einstichstelle

Erfahrungen nach der Zulassung

Die nachfolgenden Nebenwirkungen wurden während der Anwendung von Nespo nach der Zulassung identifiziert:

- Erythroblastopenie: In Einzelfällen wurde in Verbindung mit einer Nespo-Therapie bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, 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 Nespo-Therapie abgebrochen werden und die Patienten dürfen nicht auf ein anderes rekombinantes Erythropoetin umgestellt werden (siehe Abschnitt 4.4).

- Allergische Reaktionen, einschließlich anaphylaktischer Reaktionen, Angioödeme, Hautrötungen und Urtikaria.

- Krampfanfälle

4.9 Überdosierung

Die therapeutische Breite von Nespo ist sehr groß. Selbst bei sehr hohen Serumspiegeln wurden keine Symptome einer Überdosierung beobachtet.

Im Falle einer Polyglobulie sollte Nespo vorübergehend abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2). Falls klinisch indiziert, kann eine Phlebotomie durchgeführt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antianämikum, ATC Code: B03XA02.

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.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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.

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 Dosisbedarfes hatte, wenn es als einzelne Injektion entweder alle drei Wochen, alle zwei Wochen oder einmal wöchentlich verabreicht wurde.

In einer randomisierten, doppelblinden, multinationalen Studie wurde die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit einer alle 3 Wochen erfolgenden Nespo-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 Nespo alle 3 Wochen, die andere Gruppe 2,25 µg/kg Nespo 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 (d.h. bei der ersten Dosisreduktion auf 300 µg in der Gruppe, die Nespo alle 3 Wochen erhielt und auf 1,35 µg/kg in der Gruppe, die eine wöchentliche Dosierung erhielt). In der Gruppe, in der Nespo alle 3 Wochen angewendet wurde, benötigten 72% der Patienten eine Dosisreduktion. In der Gruppe, in der Nespo 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 Nespo 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, wurde 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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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 ESAs behandelten Gruppe erklären.

Zudem wurde ein systematischer Review von 57 klinischen Studien mit insgesamt 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.

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 Nespo 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 pharmakokinetischen Profile für den Erhebungszeitraum von bis zu einer Woche (168 Stunden) nach einer einzeln angewendeten subkutanen oder intravenösen Dosis wurden untersucht, um die Pharmakokinetik von Darbepoetin alfa bei dialyse- oder nicht-dialysepflichtigen pädiatrischen Patienten (3 bis 16 Jahre) mit chronischer Niereninsuffizienz zu bestimmen. Ein Vergleich mit den pharmakokinetischen Profilen von erwachsenen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, bei denen der gleiche Erhebungszeitraum untersucht wurde, ergab, dass die Pharmakokinetik von Darbepoetin alfa bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz vergleichbar war. Nach intravenöser Anwendung wurde 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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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 bis 8 µg/kg wöchentlich und 3 bis 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 Nespo alle drei Wochen in Kombination mit Chemotherapie behandelt wurden, wurde durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Studie ermöglichen 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 Nespo 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 Knochenmarkfibrose und Milzhypertrophie als auch eine Verbreiterung des EKG-QRS-Komplexes bei Hunden ein, jedoch wurden weder Herzrhythmusstörungen noch Veränderungen des QT-Intervalls beobachtet.

Nespo 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 postnatale Entwicklung. Die Plazentagängigkeit war minimal. Es wurde keine Veränderung der Fertilität festgestellt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumdihydrogenphosphat,
Dinatriumhydrogenphosphat,
Natriumchlorid,
Polysorbat 80,
Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien vorliegen, darf Nespo nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden oder als Infusion zusammen mit anderen Arzneimitteln gegeben werden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).
Nicht einfrieren.
Behältnis in der Umverpackung lagern, um es vor Licht zu schützen.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Eine Packung enthält einen bzw. vier vorgefüllte(n) Injektor(en) mit 500 µg Nespo Injektionslösung in 1 ml (500 µg/ml).

Die Spritze in dem Injektor ist aus Glas (Glasart I) mit einer 27 Gauge Injektionsnadel aus rostfreiem Stahl hergestellt. Die Nadelschutzkappe des vorgefüllten Injektors enthält getrockneten Naturkautschuk (ein Latexderivat). Siehe Abschnitt 4.4.

Möglicherweise werden nicht alle Packungen in den Handel gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Schachtel beinhaltet einen Beipackzettel mit einer vollständigen Anleitung zur Benutzung und Handhabung des vorgefüllten Injektors.

Der mit Nespo vorgefüllte Injektor (SureClick) gibt die gesamte Dosis jeder Darreichung ab.

Nespo ist ein steriles, aber nicht konserviertes Produkt. Es darf nicht mehr als eine Dosis pro vorgefülltem Injektor angewendet werden. Jeder vorgefüllte Injektor darf nur einmal verwendet werden. Jegliches in dem vorgefüllten Injektor verbleibende Arzneimittel muss verworfen werden.

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

Die Einstichstelle sollte gewechselt werden, um Beschwerden an der Injektionsstelle zu vermeiden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Verpackungsmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Mailand
Italien

Arzneimittel nicht länger zugelassen

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/01/184/056 (1-er Packung)
EU/1/01/184/068 (4-er Packung)

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Zulassung: 8. Juni 2001
Datum der letzten Verlängerung: 19. Mai 2006

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel- Agentur (EMEA) http://www.emea.europa.eu/ verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANHANG II

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND

B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND

Name und Anschrift der Hersteller des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

Amgen Manufacturing Limited
PO Box 4060, Road 31 km 24.6
Juncos, PR 00777-4060
Puerto Rico

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Amgen Europe B.V.
Amgen European Logistics Center (ELC)
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Niederlande

B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH, DIE DEM INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN AUFERLEGT WERDEN**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN HINSICHTLICH DER SICHEREN UND WIRKSAMEN ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

Nicht zutreffend.

- **SONSTIGE BEDINGUNGEN**

Pharmakovigilanz-System

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass das Pharmakovigilanz-System, wie in der in Modul 1.8.1 des Zulassungsantrages präsentierten Version 3.0 beschrieben, implementiert und funktionsfähig ist, bevor und während das Arzneimittel in den Verkehr gebracht wird.

Risiko-Management-Plan

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen verpflichtet sich alle Studien und zusätzlichen Pharmakovigilanzaktivitäten, die in dem Pharmakovigilanz-Plan, welcher mit Version 1 des Risiko-Management- Plans (RMP) vom 20. April 2007 vereinbart wurde und im Modul 1.8.2 des Zulassungsantrages enthalten ist, durchzuführen. Dies gilt auch für alle nachfolgenden, durch den CHMP genehmigten Aktualisierungen des RMPs.

Gemäß CHMP-Leitlinie für Risiko-Management-Systeme bei Humanarzneimitteln muß der aktualisierte Risiko-Management-Plan zeitgleich mit dem nächsten „Periodic Safety Update Report“ (PSUR) vorgelegt werden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Des Weiteren muß ein aktualisierter RMP eingereicht werden:

- Wenn neue Informationen zur Verfügung stehen, die die aktuellen Arzneimittelsicherheits-Spezifikationen, den Pharmakovigilanz-Plan oder die Risiko-Minimierungs-Maßnahmen verändern könnten
- Innerhalb von 60 Tagen nachdem ein wichtiger Pharmakovigilanz- oder Risikominimierungs-Meilenstein erreicht wurde
- Auf Anforderung der EMEA

PSURs

In den ersten 2 Jahren nach Genehmigung der erweiterten pädiatrischen Indikation von Nespo bei chronischer Niereninsuffizienz werden die relevanten PSURs den Zulassungsbehörden alle 6 Monate vorgelegt.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANHANG III

ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

Arzneimittel nicht länger zugelassen

A. ETIKETTIERUNG

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

VERBLISTERTE FERTIGSPRITZE KARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nespo 10 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze
Darbepoetin alfa

2. WIRKSTOFF(E)

Jede 0,4 ml Fertigspritze enthält 10 Mikrogramm Darbepoetin alfa (25 Mikrogramm/ml).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriumdihydrogenphosphat, Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumchlorid, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 Fertigspritze zum Einmalgebrauch
4 Fertigspritzen zum Einmalgebrauch

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur subkutanen oder intravenösen Anwendung
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12

Arzneimittel nicht länger zugelassen

I-20122 Mailand
Italien

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/01/184/001 1er Packung
EU/1/01/184/002 4er Packung

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Arzneimittel nicht länger zugelassen

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

VERBLISTERTE FERTIGSPRITZE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nespo 10 µg Injektionszubereitung
Darbepoetin alfa

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Dompé

3. VERFALLDATUM

Verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

IV/SC
0,4 ml

Arzneimittel nicht länger zugelassen

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

VERBLISTERTES FERTIGSPRITZENETIKETT

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Nespo 10 µg
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

0,4 ml

6. WEITERE ANGABEN

Dompé Biotec S.p.A.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UNVERBLISTERTE FERTIGSPRITZE KARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nespo 10 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze
Darbepoetin alfa

2. WIRKSTOFF(E)

Jede 0,4 ml Fertigspritze enthält 10 Mikrogramm Darbepoetin alfa (25 Mikrogramm/ml).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriumdihydrogenphosphat, Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumchlorid, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 Fertigspritze zum Einmalgebrauch

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur subkutanen oder intravenösen Anwendung
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Mailand
Italien

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/01/184/033

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Arzneimittel nicht länger zugelassen

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

FERTIGSPRITZENETIKETT –OHNE VERBLISTERUNG DER SPRITZE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Nespo 10 µg Injektionszubereitung
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

0,4 ml

6. WEITERE ANGABEN

Dompé Biotec S.p.A.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

VERBLISTERTE FERTIGSPRITZE KARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nespo 15 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze
Darbepoetin alfa

2. WIRKSTOFF(E)

Jede 0,375 ml Fertigspritze enthält 15 Mikrogramm Darbepoetin alfa (40 Mikrogramm/ml).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriumdihydrogenphosphat, Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumchlorid, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 Fertigspritze zum Einmalgebrauch
4 Fertigspritzen zum Einmalgebrauch

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur subkutanen oder intravenösen Anwendung
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Mailand
Italien

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/01/184/003 1er Packung
EU/1/01/184/004 4er Packung

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Arzneimittel nicht länger zugelassen

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

VERBLISTERTE FERTIGSPRITZE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nespo 15 µg Injektionszubereitung
Darbepoetin alfa

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Dompé

3. VERFALLDATUM

Verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

IV/SC
0,375 ml

Arzneimittel nicht länger zugelassen

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

VERBLISTERTES FERTIGSPRITZENETIKETT

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Nespo 15 µg
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

0,375 ml

6. WEITERE ANGABEN

Dompé Biotec S.p.A.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UNVERBLISTERTE FERTIGSPRITZE KARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nespo 15 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze
Darbepoetin alfa

2. WIRKSTOFF(E)

Jede 0,375 ml Fertigspritze enthält 15 Mikrogramm Darbepoetin alfa (40 Mikrogramm/ml).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriumdihydrogenphosphat, Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumchlorid, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 Fertigspritze zum Einmalgebrauch

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur subkutanen oder intravenösen Anwendung
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Mailand
Italien

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/01/184/034

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Arzneimittel nicht länger zugelassen

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

FERTIGSPRITZENETIKETT –OHNE VERBLISTERUNG DER SPRITZE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Nespo 15 µg Injektionszubereitung
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

0,375 ml

6. WEITERE ANGABEN

Dompé Biotec S.p.A.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

VERBLISTERTE FERTIGSPRITZE KARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nespo 20 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze
Darbepoetin alfa

2. WIRKSTOFF(E)

Jede 0,5 ml Fertigspritze enthält 20 Mikrogramm Darbepoetin alfa (40 Mikrogramm/ml).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriumdihydrogenphosphat, Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumchlorid, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 Fertigspritze zum Einmalgebrauch
4 Fertigspritzen zum Einmalgebrauch

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur subkutanen oder intravenösen Anwendung
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Mailand
Italien

Arzneimittel nicht länger zugelassen

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/01/184/005 1er Packung
EU/1/01/184/006 4er Packung

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Arzneimittel nicht länger zugelassen

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

VERBLISTERTE FERTIGSPRITZE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nespo 20 µg Injektionszubereitung
Darbepoetin alfa

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Dompé

3. VERFALLDATUM

Verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

IV/SC
0,5 ml

Arzneimittel nicht länger zugelassen

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

VERBLISTERTES FERTIGSPRITZENETIKETT

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Nespo 20 µg
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

0,5 ml

6. WEITERE ANGABEN

Dompé Biotec S.p.A.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UNVERBLISTERTE FERTIGSPRITZE KARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nespo 20 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze
Darbepoetin alfa

2. WIRKSTOFF(E)

Jede 0,5 ml Fertigspritze enthält 20 Mikrogramm Darbepoetin alfa (40 Mikrogramm/ml).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriumdihydrogenphosphat, Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumchlorid, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 Fertigspritze zum Einmalgebrauch

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur subkutanen oder intravenösen Anwendung
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Mailand
Italien

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/01/184/035

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Arzneimittel nicht länger zugelassen

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

FERTIGSPRITZENETIKETT –OHNE VERBLISTERUNG DER SPRITZE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Nespo 20 µg Injektionszubereitung
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

0,5 ml

6. WEITERE ANGABEN

Dompé Biotec S.p.A.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

VERBLISTERTE FERTIGSPRITZE KARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nespo 30 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze
Darbepoetin alfa

2. WIRKSTOFF(E)

Jede 0,3 ml Fertigspritze enthält 30 Mikrogramm Darbepoetin alfa (100 Mikrogramm/ml).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriumdihydrogenphosphat, Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumchlorid, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 Fertigspritze zum Einmalgebrauch
4 Fertigspritzen zum Einmalgebrauch

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur subkutanen oder intravenösen Anwendung
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Mailand
Italien

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/01/184/007 1er Packung
EU/1/01/184/008 4er Packung

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Arzneimittel nicht länger zugelassen

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

VERBLISTERTE FERTIGSPRITZE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nespo 30 µg Injektionszubereitung
Darbepoetin alfa

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Dompé

3. VERFALLDATUM

Verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

IV/SC
0,3 ml

Arzneimittel nicht länger zugelassen

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

VERBLISTERTES FERTIGSPRITZENETIKETT

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Nespo 30 µg
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

0,3 ml

6. WEITERE ANGABEN

Dompé Biotec S.p.A.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UNVERBLISTERTE FERTIGSPRITZE KARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nespo 30 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze
Darbepoetin alfa

2. WIRKSTOFF(E)

Jede 0,3 ml Fertigspritze enthält 30 Mikrogramm Darbepoetin alfa (100 Mikrogramm/ml).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriumdihydrogenphosphat, Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumchlorid, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 Fertigspritze zum Einmalgebrauch

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur subkutanen oder intravenösen Anwendung
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Mailand
Italien

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/01/184/036

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Arzneimittel nicht länger zugelassen

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

FERTIGSPRITZENETIKETT –OHNE VERBLISTERUNG DER SPRITZE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Nespo 30 µg Injektionszubereitung
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

0,3 ml

6. WEITERE ANGABEN

Dompé Biotec S.p.A.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

VERBLISTERTE FERTIGSPRITZE KARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nespo 40 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze
Darbepoetin alfa

2. WIRKSTOFF(E)

Jede 0,4 ml Fertigspritze enthält 40 Mikrogramm Darbepoetin alfa (100 Mikrogramm/ml).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriumdihydrogenphosphat, Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumchlorid, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 Fertigspritze zum Einmalgebrauch
4 Fertigspritzen zum Einmalgebrauch

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur subkutanen oder intravenösen Anwendung
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Mailand
Italien

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/01/184/009 1er Packung
EU/1/01/184/010 4er Packung

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Arzneimittel nicht länger zugelassen

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

VERBLISTERTE FERTIGSPRITZE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nespo 40 µg Injektionszubereitung
Darbepoetin alfa

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Dompé

3. VERFALLDATUM

Verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

IV/SC
0,4 ml

Arzneimittel nicht länger zugelassen

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

VERBLISTERTES FERTIGSPRITZENETIKETT

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Nespo 40 µg
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

0,4 ml

6. WEITERE ANGABEN

Dompé Biotec S.p.A.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UNVERBLISTERTE FERTIGSPRITZE KARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nespo 40 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze
Darbepoetin alfa

2. WIRKSTOFF(E)

Jede 0,4 ml Fertigspritze enthält 40 Mikrogramm Darbepoetin alfa (100 Mikrogramm/ml).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriumdihydrogenphosphat, Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumchlorid, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 Fertigspritze zum Einmalgebrauch

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur subkutanen oder intravenösen Anwendung
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Mailand
Italien

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/01/184/037

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Arzneimittel nicht länger zugelassen

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

FERTIGSPRITZENETIKETT –OHNE VERBLISTERUNG DER SPRITZE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Nespo 40 µg Injektionszubereitung
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

0,4 ml

6. WEITERE ANGABEN

Dompé Biotec S.p.A.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

VERBLISTERTE FERTIGSPRITZE KARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nespo 50 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze
Darbepoetin alfa

2. WIRKSTOFF(E)

Jede 0,5 ml Fertigspritze enthält 50 Mikrogramm Darbepoetin alfa (100 Mikrogramm/ml).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriumdihydrogenphosphat, Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumchlorid, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 Fertigspritze zum Einmalgebrauch
4 Fertigspritzen zum Einmalgebrauch

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur subkutanen oder intravenösen Anwendung
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Mailand
Italien

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/01/184/011 1er Packung
EU/1/01/184/012 4er Packung

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Arzneimittel nicht länger zugelassen

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

VERBLISTERTE FERTIGSPRITZE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nespo 50 µg Injektionszubereitung
Darbepoetin alfa

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Dompé

3. VERFALLDATUM

Verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

IV/SC
0,5 ml

Arzneimittel nicht länger zugelassen

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

VERBLISTERTES FERTIGSPRITZENETIKETT

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Nespo 50 µg
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

0,5 ml

6. WEITERE ANGABEN

Dompé Biotec S.p.A.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UNVERBLISTERTE FERTIGSPRITZE KARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nespo 50 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze
Darbepoetin alfa

2. WIRKSTOFF(E)

Jede 0,5 ml Fertigspritze enthält 50 Mikrogramm Darbepoetin alfa (100 Mikrogramm/ml).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriumdihydrogenphosphat, Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumchlorid, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 Fertigspritze zum Einmalgebrauch

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur subkutanen oder intravenösen Anwendung
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Mailand
Italien

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/01/184/038

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

FERTIGSPRITZENETIKETT –OHNE VERBLISTERUNG DER SPRITZE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Nespo 50 µg Injektionszubereitung
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

0,5 ml

6. WEITERE ANGABEN

Dompé Biotec S.p.A.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

VERBLISTERTE FERTIGSPRITZE KARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nespo 60 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze
Darbepoetin alfa

2. WIRKSTOFF(E)

Jede 0,3 ml Fertigspritze enthält 60 Mikrogramm Darbepoetin alfa (200 Mikrogramm/ml).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriumdihydrogenphosphat, Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumchlorid, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 Fertigspritze zum Einmalgebrauch
4 Fertigspritzen zum Einmalgebrauch

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur subkutanen oder intravenösen Anwendung
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Mailand
Italien

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/01/184/013 1er Packung
EU/1/01/184/014 4er Packung

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

VERBLISTERTE FERTIGSPRITZE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nespo 60 µg Injektionszubereitung
Darbepoetin alfa

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Dompé

3. VERFALLDATUM

Verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

IV/SC
0,3 ml

Arzneimittel nicht länger zugelassen

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

VERBLISTERTES FERTIGSPRITZENETIKETT

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Nespo 60 µg
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

0,3 ml

6. WEITERE ANGABEN

Dompé Biotec S.p.A.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UNVERBLISTERTE FERTIGSPRITZE KARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nespo 60 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze
Darbepoetin alfa

2. WIRKSTOFF(E)

Jede 0,3 ml Fertigspritze enthält 60 Mikrogramm Darbepoetin alfa (200 Mikrogramm/ml).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriumdihydrogenphosphat, Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumchlorid, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 Fertigspritze zum Einmalgebrauch

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur subkutanen oder intravenösen Anwendung
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Mailand
Italien

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/01/184/039

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

FERTIGSPRITZENETIKETT –OHNE VERBLISTERUNG DER SPRITZE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Nespo 60 µg Injektionszubereitung
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

0,3 ml

6. WEITERE ANGABEN

Dompé Biotec S.p.A.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

VERBLISTERTE FERTIGSPRITZE KARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nespo 80 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze
Darbepoetin alfa

2. WIRKSTOFF(E)

Jede 0,4 ml Fertigspritze enthält 80 Mikrogramm Darbepoetin alfa (200 Mikrogramm/ml).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriumdihydrogenphosphat, Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumchlorid, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 Fertigspritze zum Einmalgebrauch
4 Fertigspritzen zum Einmalgebrauch

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur subkutanen oder intravenösen Anwendung
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Mailand
Italien

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/01/184/015 1er Packung
EU/1/01/184/016 4er Packung

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

VERBLISTERTE FERTIGSPRITZE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nespo 80 µg Injektionszubereitung
Darbepoetin alfa

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Dompé

3. VERFALLDATUM

Verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

IV/SC
0,4 ml

Arzneimittel nicht länger zugelassen

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

VERBLISTERTES FERTIGSPRITZENETIKETT

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Nespo 80 µg
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

0,4 ml

6. WEITERE ANGABEN

Dompé Biotec S.p.A.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UNVERBLISTERTE FERTIGSPRITZE KARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nespo 80 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze
Darbepoetin alfa

2. WIRKSTOFF(E)

Jede 0,4 ml Fertigspritze enthält 80 Mikrogramm Darbepoetin alfa (200 Mikrogramm/ml).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriumdihydrogenphosphat, Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumchlorid, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 Fertigspritze zum Einmalgebrauch

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur subkutanen oder intravenösen Anwendung
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Mailand
Italien

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/01/184/040

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

FERTIGSPRITZENETIKETT –OHNE VERBLISTERUNG DER SPRITZE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Nespo 80 µg Injektionszubereitung
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

0,4 ml

6. WEITERE ANGABEN

Dompé Biotec S.p.A.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

VERBLISTERTE FERTIGSPRITZE KARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nespo 100 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze
Darbepoetin alfa

2. WIRKSTOFF(E)

Jede 0,5 ml Fertigspritze enthält 100 Mikrogramm Darbepoetin alfa (200 Mikrogramm/ml).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriumdihydrogenphosphat, Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumchlorid, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 Fertigspritze zum Einmalgebrauch
4 Fertigspritzen zum Einmalgebrauch

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur subkutanen oder intravenösen Anwendung
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Mailand
Italien

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/01/184/017 1er Packung
EU/1/01/184/018 4er Packung

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

VERBLISTERTE FERTIGSPRITZE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nespo 100 µg Injektionszubereitung
Darbepoetin alfa

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Dompé

3. VERFALLDATUM

Verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

IV/SC
0,5 ml

Arzneimittel nicht länger zugelassen

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

VERBLISTERTES FERTIGSPRITZENETIKETT

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Nespo 100 µg
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

0,5 ml

6. WEITERE ANGABEN

Dompé Biotec S.p.A.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UNVERBLISTERTE FERTIGSPRITZE KARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nespo 100 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze
Darbepoetin alfa

2. WIRKSTOFF(E)

Jede 0,5 ml Fertigspritze enthält 100 Mikrogramm Darbepoetin alfa (200 Mikrogramm/ml).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriumdihydrogenphosphat, Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumchlorid, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 Fertigspritze zum Einmalgebrauch

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur subkutanen oder intravenösen Anwendung
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Mailand
Italien

Arzneimittel nicht länger zugelassen

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/01/184/041

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

FERTIGSPRITZENETIKETT –OHNE VERBLISTERUNG DER SPRITZE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Nespo 100 µg Injektionszubereitung
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

0,5 ml

6. WEITERE ANGABEN

Dompé Biotec S.p.A.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

VERBLISTERTE FERTIGSPRITZE KARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nespo 130 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze
Darbepoetin alfa

2. WIRKSTOFF(E)

Jede 0,65 ml Fertigspritze enthält 130 Mikrogramm Darbepoetin alfa (200 Mikrogramm/ml).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriumdihydrogenphosphat, Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumchlorid, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 Fertigspritze zum Einmalgebrauch
4 Fertigspritzen zum Einmalgebrauch

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur subkutanen oder intravenösen Anwendung
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Mailand
Italien

Arzneimittel nicht länger zugelassen

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/01/184/069 1er Packung
EU/1/01/184/070 4er Packung

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

VERBLISTERTE FERTIGSPRITZE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nespo 130 µg Injektionszubereitung
Darbepoetin alfa

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Dompé

3. VERFALLDATUM

Verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

IV/SC
0,65 ml

Arzneimittel nicht länger zugelassen

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

VERBLISTERTES FERTIGSPRITZENETIKETT

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Nespo 130 µg
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

0,65 ml

6. WEITERE ANGABEN

Dompé Biotec S.p.A.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UNVERBLISTERTE FERTIGSPRITZE KARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nespo 130 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze
Darbepoetin alfa

2. WIRKSTOFF(E)

Jede 0,65 ml Fertigspritze enthält 130 Mikrogramm Darbepoetin alfa (200 Mikrogramm/ml).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriumdihydrogenphosphat, Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumchlorid, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 Fertigspritze zum Einmalgebrauch

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur subkutanen oder intravenösen Anwendung
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Mailand
Italien

Arzneimittel nicht länger zugelassen

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/01/184/071

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

FERTIGSPRITZENETIKETT –OHNE VERBLISTERUNG DER SPRITZE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Nespo 130 µg Injektionszubereitung
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

0,65 ml

6. WEITERE ANGABEN

Dompé Biotec S.p.A.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

VERBLISTERTE FERTIGSPRITZE KARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nespo 150 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze
Darbepoetin alfa

2. WIRKSTOFF(E)

Jede 0,3 ml Fertigspritze enthält 150 Mikrogramm Darbepoetin alfa (500 Mikrogramm/ml).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriumdihydrogenphosphat, Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumchlorid, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 Fertigspritze zum Einmalgebrauch
4 Fertigspritzen zum Einmalgebrauch

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur subkutanen oder intravenösen Anwendung
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Mailand
Italien

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/01/184/019 1er Packung
EU/1/01/184/020 4er Packung

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

VERBLISTERTE FERTIGSPRITZE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nespo 150 µg Injektionszubereitung
Darbepoetin alfa

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Dompé

3. VERFALLDATUM

Verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

IV/SC
0,3 ml

Arzneimittel nicht länger zugelassen

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

VERBLISTERTES FERTIGSPRITZENETIKETT

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Nespo 150 µg
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

0,3 ml

6. WEITERE ANGABEN

Dompé Biotec S.p.A.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UNVERBLISTERTE FERTIGSPRITZE KARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nespo 150 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze
Darbepoetin alfa

2. WIRKSTOFF(E)

Jede 0,3 ml Fertigspritze enthält 150 Mikrogramm Darbepoetin alfa (500 Mikrogramm/ml).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriumdihydrogenphosphat, Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumchlorid, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 Fertigspritze zum Einmalgebrauch

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur subkutanen oder intravenösen Anwendung
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Mailand
Italien

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/01/184/042

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

FERTIGSPRITZENETIKETT –OHNE VERBLISTERUNG DER SPRITZE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Nespo 150 µg Injektionszubereitung
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

0,3 ml

6. WEITERE ANGABEN

Dompé Biotec S.p.A.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

VERBLISTERTE FERTIGSPRITZE KARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nespo 300 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze
Darbepoetin alfa

2. WIRKSTOFF(E)

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

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriumdihydrogenphosphat, Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumchlorid, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 Fertigspritze zum Einmalgebrauch
4 Fertigspritzen zum Einmalgebrauch

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur subkutanen oder intravenösen Anwendung
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Mailand
Italien

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/01/184/021 1er Packung
EU/1/01/184/022 4er Packung

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

VERBLISTERTE FERTIGSPRITZE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nespo 300 µg Injektionszubereitung
Darbepoetin alfa

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Dompé

3. VERFALLDATUM

Verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

IV/SC
0,6 ml

Arzneimittel nicht länger zugelassen

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

VERBLISTERTES FERTIGSPRITZENETIKETT

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Nespo 300 µg
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

0,6 ml

6. WEITERE ANGABEN

Dompé Biotec S.p.A.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UNVERBLISTERTE FERTIGSPRITZE KARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nespo 300 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze
Darbepoetin alfa

2. WIRKSTOFF(E)

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

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriumdihydrogenphosphat, Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumchlorid, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 Fertigspritze zum Einmalgebrauch

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur subkutanen oder intravenösen Anwendung
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Mailand
Italien

Arzneimittel nicht länger zugelassen

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/01/184/043

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

FERTIGSPRITZENETIKETT –OHNE VERBLISTERUNG DER SPRITZE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Nespo 300 µg Injektionszubereitung
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

0,6 ml

6. WEITERE ANGABEN

Dompé Biotec S.p.A.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

VERBLISTERTE FERTIGSPRITZE KARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nespo 500 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze
Darbepoetin alfa

2. WIRKSTOFF(E)

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

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriumdihydrogenphosphat, Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumchlorid, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 Fertigspritze zum Einmalgebrauch
4 Fertigspritzen zum Einmalgebrauch

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur subkutanen oder intravenösen Anwendung
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Mailand
Italien

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/01/184/031 1er Packung
EU/1/01/184/032 4er Packung

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

VERBLISTERTE FERTIGSPRITZE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nespo 500 µg Injektionszubereitung
Darbepoetin alfa

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Dompé

3. VERFALLDATUM

Verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

IV/SC
1 ml

Arzneimittel nicht länger zugelassen

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

VERBLISTERTES FERTIGSPRITZENETIKETT

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Nespo 500 µg
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1 ml

6. WEITERE ANGABEN

Dompé Biotec S.p.A.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UNVERBLISTERTE FERTIGSPRITZE KARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nespo 500 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze
Darbepoetin alfa

2. WIRKSTOFF(E)

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

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriumdihydrogenphosphat, Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumchlorid, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 Fertigspritze zum Einmalgebrauch

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur subkutanen oder intravenösen Anwendung
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Mailand
Italien

Arzneimittel nicht länger zugelassen

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/01/184/044

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

FERTIGSPRITZENETIKETT –OHNE VERBLISTERUNG DER SPRITZE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Nespo 500 µg Injektionszubereitung
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1 ml

6. WEITERE ANGABEN

Dompé Biotec S.p.A.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

DURCHSTECHFLASCHENKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nespo 15 Mikrogramm Injektionslösung in einer Durchstechflasche
Darbepoetin alfa

2. WIRKSTOFF(E)

Jede 1,0 ml Durchstechflasche enthält 15 Mikrogramm Darbepoetin alfa.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriumdihydrogenphosphat, Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumchlorid, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 Durchstechflasche zum Einmalgebrauch
4 Durchstechflaschen zum Einmalgebrauch

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur subkutanen oder intravenösen Anwendung
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Mailand
Italien

Arzneimittel nicht länger zugelassen

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/01/184/023 1er Packung
EU/1/01/184/024 4er Packung

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHENETIKETT

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Nespo 15 µg Injektionszubereitung
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1,0 ml

6. WEITERE ANGABEN

Dompé Biotec S.p.A.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

DURCHSTECHFLASCHENKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nespo 25 Mikrogramm Injektionslösung in einer Durchstechflasche
Darbepoetin alfa

2. WIRKSTOFF(E)

Jede 1,0 ml Durchstechflasche enthält 25 Mikrogramm Darbepoetin alfa.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriumdihydrogenphosphat, Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumchlorid, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 Durchstechflasche zum Einmalgebrauch
4 Durchstechflaschen zum Einmalgebrauch

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur subkutanen oder intravenösen Anwendung
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Mailand
Italien

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/01/184/025 1er Packung
EU/1/01/184/026 4er Packung

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHENETIKETT

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Nespo 25 µg Injektionszubereitung
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1,0 ml

6. WEITERE ANGABEN

Dompé Biotec S.p.A.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

DURCHSTECHFLASCHENKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nespo 40 Mikrogramm Injektionslösung in einer Durchstechflasche
Darbepoetin alfa

2. WIRKSTOFF(E)

Jede 1,0 ml Durchstechflasche enthält 40 Mikrogramm Darbepoetin alfa.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriumdihydrogenphosphat, Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumchlorid, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 Durchstechflasche zum Einmalgebrauch
4 Durchstechflaschen zum Einmalgebrauch

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur subkutanen oder intravenösen Anwendung
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Mailand
Italien

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/01/184/027 1er Packung
EU/1/01/184/028 4er Packung

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHENETIKETT

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Nespo 40 µg Injektionszubereitung
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1,0 ml

6. WEITERE ANGABEN

Dompé Biotec S.p.A.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

DURCHSTECHFLASCHENKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nespo 60 Mikrogramm Injektionslösung in einer Durchstechflasche
Darbepoetin alfa

2. WIRKSTOFF(E)

Jede 1,0 ml Durchstechflasche enthält 60 Mikrogramm Darbepoetin alfa.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriumdihydrogenphosphat, Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumchlorid, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 Durchstechflasche zum Einmalgebrauch
4 Durchstechflaschen zum Einmalgebrauch

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur subkutanen oder intravenösen Anwendung
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Mailand
Italien

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/01/184/029 1er Packung
EU/1/01/184/030 4er Packung

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHENETIKETT

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Nespo 60 µg Injektionszubereitung
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1,0 ml

6. WEITERE ANGABEN

Dompé Biotec S.p.A.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

KARTON MIT VORGEFÜLLTEM INJEKTOR

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nespo 10 Mikrogramm Injektionslösung in einem vorgefüllten Injektor
Darbepoetin alfa

2. WIRKSTOFF(E)

Jeder 0,4 ml vorgefüllte Injektor enthält 10 Mikrogramm Darbepoetin alfa (25 Mikrogramm/ml).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriumdihydrogenphosphat, Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumchlorid, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 x SureClick
1 vorgefüllter Injektor zum Einmalgebrauch
Dieser Karton enthält einen vorgefüllten Injektor und ist Teil einer 4-er Packung.
4 x SureClick
4 vorgefüllte Injektoren zum Einmalgebrauch

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur subkutanen Anwendung
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Mailand
Italien

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/01/184/045 (1-er Packung)
EU/1/01/184/057 (4-er Packung)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT VORGEFÜLLTER INJEKTOR

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Nespo 10 µg Injektionszubereitung
Darbepoetin alfa
SC

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

0,4 ml

6. WEITERE ANGABEN

Dompé Biotec S.p.A.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

KARTON MIT VORGEFÜLLTEM INJEKTOR

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nespo 15 Mikrogramm Injektionslösung in einem vorgefüllten Injektor
Darbepoetin alfa

2. WIRKSTOFF(E)

Jeder 0,375 ml vorgefüllte Injektor enthält 15 Mikrogramm Darbepoetin alfa (40 Mikrogramm/ml).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriumdihydrogenphosphat, Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumchlorid, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 x SureClick
1 vorgefüllter Injektor zum Einmalgebrauch
Dieser Karton enthält einen vorgefüllten Injektor und ist Teil einer 4-er Packung.
4 x SureClick
4 vorgefüllte Injektoren zum Einmalgebrauch

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur subkutanen Anwendung
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Mailand
Italien

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/01/184/046 (1-er Packung)
EU/1/01/184/058 (4-er Packung)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT VORGEFÜLLTER INJEKTOR

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Nespo 15 µg Injektionszubereitung
Darbepoetin alfa
SC

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

0,375 ml

6. WEITERE ANGABEN

Dompé Biotec S.p.A.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

KARTON MIT VORGEFÜLLTEM INJEKTOR

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nespo 20 Mikrogramm Injektionslösung in einem vorgefüllten Injektor
Darbepoetin alfa

2. WIRKSTOFF(E)

Jeder 0,5 ml vorgefüllte Injektor enthält 20 Mikrogramm Darbepoetin alfa (40 Mikrogramm/ml).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriumdihydrogenphosphat, Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumchlorid, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 x SureClick
1 vorgefüllter Injektor zum Einmalgebrauch
Dieser Karton enthält einen vorgefüllten Injektor und ist Teil einer 4-er Packung.
4 x SureClick
4 vorgefüllte Injektoren zum Einmalgebrauch

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur subkutanen Anwendung
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Mailand
Italien

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/01/184/047 (1-er Packung)
EU/1/01/184/059 (4-er Packung)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT VORGEFÜLLTER INJEKTOR

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Nespo 20 µg Injektionszubereitung
Darbepoetin alfa
SC

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

0,5 ml

6. WEITERE ANGABEN

Dompé Biotec S.p.A.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

KARTON MIT VORGEFÜLLTEM INJEKTOR

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nespo 30 Mikrogramm Injektionslösung in einem vorgefüllten Injektor
Darbepoetin alfa

2. WIRKSTOFF(E)

Jeder 0,3 ml vorgefüllte Injektor enthält 30 Mikrogramm Darbepoetin alfa (100 Mikrogramm/ml).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriumdihydrogenphosphat, Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumchlorid, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 x SureClick
1 vorgefüllter Injektor zum Einmalgebrauch
Dieser Karton enthält einen vorgefüllten Injektor und ist Teil einer 4-er Packung.
4 x SureClick
4 vorgefüllte Injektoren zum Einmalgebrauch

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur subkutanen Anwendung
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Mailand
Italien

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/01/184/048 (1-er Packung)
EU/1/01/184/060 (4-er Packung)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT VORGEFÜLLTER INJEKTOR

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Nespo 30 µg Injektionszubereitung
Darbepoetin alfa
SC

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

0,3 ml

6. WEITERE ANGABEN

Dompé Biotec S.p.A.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

KARTON MIT VORGEFÜLLTEM INJEKTOR

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nespo 40 Mikrogramm Injektionslösung in einem vorgefüllten Injektor
Darbepoetin alfa

2. WIRKSTOFF(E)

Jeder 0,4 ml vorgefüllte Injektor enthält 40 Mikrogramm Darbepoetin alfa (100 Mikrogramm/ml).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriumdihydrogenphosphat, Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumchlorid, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 x SureClick
1 vorgefüllter Injektor zum Einmalgebrauch
Dieser Karton enthält einen vorgefüllten Injektor und ist Teil einer 4-er Packung.
4 x SureClick
4 vorgefüllte Injektoren zum Einmalgebrauch

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur subkutanen Anwendung
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Mailand
Italien

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/01/184/049 (1-er Packung)
EU/1/01/184/061 (4-er Packung)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT VORGEFÜLLTER INJEKTOR

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Nespo 40 µg Injektionszubereitung
Darbepoetin alfa
SC

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

0,4 ml

6. WEITERE ANGABEN

Dompé Biotec S.p.A.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

KARTON MIT VORGEFÜLLTEM INJEKTOR

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nespo 50 Mikrogramm Injektionslösung in einem vorgefüllten Injektor
Darbepoetin alfa

2. WIRKSTOFF(E)

Jeder 0,5 ml vorgefüllte Injektor enthält 50 Mikrogramm Darbepoetin alfa (100 Mikrogramm/ml).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriumdihydrogenphosphat, Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumchlorid, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 x SureClick
1 vorgefüllter Injektor zum Einmalgebrauch
Dieser Karton enthält einen vorgefüllten Injektor und ist Teil einer 4-er Packung.
4 x SureClick
4 vorgefüllte Injektoren zum Einmalgebrauch

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur subkutanen Anwendung
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Mailand
Italien

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/01/184/050 (1-er Packung)
EU/1/01/184185/062 (4-er Packung)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT VORGEFÜLLTER INJEKTOR

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Nespo 50 µg
Injektionszubereitung
Darbepoetin alfa
SC

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

0,5 ml

6. WEITERE ANGABEN

Dompé Biotec S.p.A.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

KARTON MIT VORGEFÜLLTEM INJEKTOR

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nespo 60 Mikrogramm Injektionslösung in einem vorgefüllten Injektor
Darbepoetin alfa

2. WIRKSTOFF(E)

Jeder 0,3 ml vorgefüllte Injektor enthält 60 Mikrogramm Darbepoetin alfa (200 Mikrogramm/ml).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriumdihydrogenphosphat, Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumchlorid, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 x SureClick
1 vorgefüllter Injektor zum Einmalgebrauch
Dieser Karton enthält einen vorgefüllten Injektor und ist Teil einer 4-er Packung.
4 x SureClick
4 vorgefüllte Injektoren zum Einmalgebrauch

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur subkutanen Anwendung
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Mailand
Italien

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/01/184/051 (1-er Packung)
EU/1/01/184185/063 (4-er Packung)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT VORGEFÜLLTER INJEKTOR

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Nespo 60 µg Injektionszubereitung
Darbepoetin alfa
SC

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

0,3 ml

6. WEITERE ANGABEN

Dompé Biotec S.p.A.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

KARTON MIT VORGEFÜLLTEM INJEKTOR

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nespo 80 Mikrogramm Injektionslösung in einem vorgefüllten Injektor
Darbepoetin alfa

2. WIRKSTOFF(E)

Jeder 0,4 ml vorgefüllte Injektor enthält 80 Mikrogramm Darbepoetin alfa (200 Mikrogramm/ml).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriumdihydrogenphosphat, Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumchlorid, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 x SureClick
1 vorgefüllter Injektor zum Einmalgebrauch
Dieser Karton enthält einen vorgefüllten Injektor und ist Teil einer 4-er Packung.
4 x SureClick
4 vorgefüllte Injektoren zum Einmalgebrauch

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur subkutanen Anwendung
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Mailand
Italien

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/01/184/052 (1-er Packung)
EU/1/01/184/064 (4-er Packung)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT VORGEFÜLLTER INJEKTOR

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Nespo 80 µg Injektionszubereitung
Darbepoetin alfa
SC

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

0,4 ml

6. WEITERE ANGABEN

Dompé Biotec S.p.A.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

KARTON MIT VORGEFÜLLTEM INJEKTOR

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nespo 100 Mikrogramm
Injektionslösung in einem vorgefüllten Injektor
Darbepoetin alfa

2. WIRKSTOFF(E)

Jeder 0,5 ml vorgefüllte Injektor enthält 100 Mikrogramm Darbepoetin alfa (200 Mikrogramm/ml).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriumdihydrogenphosphat, Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumchlorid, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 x SureClick
1 vorgefüllter Injektor zum Einmalgebrauch
Dieser Karton enthält einen vorgefüllten Injektor und ist Teil einer 4-er Packung.
4 x SureClick
4 vorgefüllte Injektoren zum Einmalgebrauch

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur subkutanen Anwendung
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Mailand
Italien

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/01/184/053 (1-er Packung)
EU/1/01/184/065 (4-er Packung)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT VORGEFÜLLTER INJEKTOR

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Nespo 100 µg Injektionszubereitung
Darbepoetin alfa
SC

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

0,5 ml

6. WEITERE ANGABEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Dompé Biotec S.p.A.

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

KARTON MIT VORGEFÜLLTEM INJEKTOR

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nespo 130 Mikrogramm
Injektionslösung in einem vorgefüllten Injektor
Darbepoetin alfa

2. WIRKSTOFF(E)

Jeder 0,65 ml vorgefüllte Injektor enthält 130 Mikrogramm Darbepoetin alfa (200 Mikrogramm/ml).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriumdihydrogenphosphat, Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumchlorid, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 x SureClick
1 vorgefüllter Injektor zum Einmalgebrauch
Dieser Karton enthält einen vorgefüllten Injektor und ist Teil einer 4-er Packung.
4 x SureClick
4 vorgefüllte Injektoren zum Einmalgebrauch

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur subkutanen Anwendung
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Mailand
Italien

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/01/184/072 (1-er Packung)
EU/1/01/184/073 (4-er Packung)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT VORGEFÜLLTER INJEKTOR

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Nespo 130 µg Injektionszubereitung
Darbepoetin alfa
SC

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

0,65 ml

6. WEITERE ANGABEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Dompé Biotec S.p.A.

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

KARTON MIT VORGEFÜLLTEM INJEKTOR

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nespo 150 Mikrogramm Injektionslösung in einem vorgefüllten Injektor
Darbepoetin alfa

2. WIRKSTOFF(E)

Jeder 0,3 ml vorgefüllte Injektor enthält 150 Mikrogramm Darbepoetin alfa (500 Mikrogramm/ml).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriumdihydrogenphosphat, Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumchlorid, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 x SureClick
1 vorgefüllter Injektor zum Einmalgebrauch
Dieser Karton enthält einen vorgefüllten Injektor und ist Teil einer 4-er Packung.
4 x SureClick
4 vorgefüllte Injektoren zum Einmalgebrauch

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur subkutanen Anwendung
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Mailand
Italien

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/01/184/054 (1-er Packung)
EU/1/01/184/066 (4-er Packung)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT VORGEFÜLLTER INJEKTOR

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Nespo 150 µg Injektionszubereitung
Darbepoetin alfa
SC

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

0,3 ml

6. WEITERE ANGABEN

Dompé Biotec S.p.A.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

KARTON MIT VORGEFÜLLTEM INJEKTOR

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nespo 300 Mikrogramm Injektionslösung in einem vorgefüllten Injektor
Darbepoetin alfa

2. WIRKSTOFF(E)

Jeder 0,6 ml vorgefüllte Injektor enthält 300 Mikrogramm Darbepoetin alfa (500 Mikrogramm/ml).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriumdihydrogenphosphat, Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumchlorid, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 x SureClick
1 vorgefüllter Injektor zum Einmalgebrauch
Dieser Karton enthält einen vorgefüllten Injektor und ist Teil einer 4-er Packung.
4 x SureClick
4 vorgefüllte Injektoren zum Einmalgebrauch

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur subkutanen Anwendung
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Mailand
Italien

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/01/184/055 (1-er Packung)
EU/1/01/184/067 (4-er Packung)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT VORGEFÜLLTER INJEKTOR

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Nespo 300 µg Injektionszubereitung
Darbepoetin alfa
SC

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

0,6 ml

6. WEITERE ANGABEN

Dompé Biotec S.p.A.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

KARTON MIT VORGEFÜLLTEM INJEKTOR

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nespo 500 Mikrogramm Injektionslösung in einem vorgefüllten Injektor
Darbepoetin alfa

2. WIRKSTOFF(E)

Jeder 1 ml vorgefüllte Injektor enthält 500 Mikrogramm Darbepoetin alfa (500 Mikrogramm/ml).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriumdihydrogenphosphat, Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumchlorid, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 x SureClick
1 vorgefüllter Injektor zum Einmalgebrauch
Dieser Karton enthält einen vorgefüllten Injektor und ist Teil einer 4-er Packung.
4 x SureClick
4 vorgefüllte Injektoren zum Einmalgebrauch

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur subkutanen Anwendung
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Mailand
Italien

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/01/184/056 (1-er Packung)
EU/1/01/184/068 (4-er Packung)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT VORGEFÜLLTER INJEKTOR

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Nespo 500 µg Injektionszubereitung
Darbepoetin alfa
SC

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1 ml

6. WEITERE ANGABEN

Dompé Biotec S.p.A.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

B. PACKUNGSBEILAGE

Arzneimittel nicht länger zugelassen

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

Nespo 10 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze
Nespo 15 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze
Nespo 20 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze
Nespo 30 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze
Nespo 40 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze
Nespo 50 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze
Nespo 60 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze
Nespo 80 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze
Nespo 100 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze
Nespo 130 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze
Nespo 150 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze
Nespo 300 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze
Nespo 500 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze
Darbepoetin alfa

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen.

Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.

Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Symptome haben wie Sie.

Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist Nespo und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Anwendung von Nespo beachten?
3. Wie ist Nespo anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Nespo aufzubewahren?
6. Weitere Informationen.
7. Anleitung zur Injektion von Nespo mit einer Fertigspritze

1. WAS IST NESPO UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Ihr Arzt hat Ihnen Nespo (ein Antianämikum) zur Behandlung Ihrer Anämie verordnet. Von Anämie spricht man, wenn das Blut nicht genügend rote Blutkörperchen enthält. Die Symptome können Müdigkeit, Schwäche und Kurzatmigkeit sein.

Nespo wirkt genau auf dieselbe Weise wie das natürliche Hormon Erythropoetin. Erythropoetin wird in Ihren Nieren gebildet und regt das Knochenmark zur verstärkten Produktion von roten Blutkörperchen an. Der arzneilich wirksame Bestandteil von Nespo ist Darbepoetin alfa, das gentechnologisch aus der Hamsterzellinie (CHO-K1) hergestellt wird.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Wenn Sie eine chronische Niereninsuffizienz haben

Nespo wird zur Behandlung der mit chronischem Nierenversagen (Niereninsuffizienz) einhergehenden symptomatischen Anämie (Blutarmut) bei Erwachsenen und bei Kindern eingesetzt. Bei Niereninsuffizienz produziert die Niere nicht genügend von dem natürlichen Hormon Erythropoetin, dies kann oftmals zu Anämie führen.

Da Ihr Körper zur Steigerung der Bildung von roten Blutkörperchen einige Zeit braucht, wird es ungefähr vier Wochen dauern, bis Sie eine Wirkung spüren. Ihre normale Dialysebehandlung wird keinen Einfluss auf die Wirksamkeit von Nespo bei der Behandlung Ihrer Anämie haben.

Wenn Sie eine Chemotherapie erhalten

Nespo wird bei erwachsenen Tumorpatienten mit nicht vom Knochenmark ausgehenden bösartigen Erkrankungen, die eine Chemotherapie erhalten, zur Behandlung der symptomatischen Anämie eingesetzt.

Eine der Hauptnebenwirkungen der Chemotherapie ist, dass sie die Bildung einer ausreichenden Zahl von Blutzellen im Knochenmark stoppt. Zunächst scheinen nur die weißen Blutkörperchen betroffen zu sein. Das liegt daran, dass die roten Blutkörperchen im zirkulierenden Blut eine wesentlich längere Lebensdauer haben. Gegen Ende Ihres Chemotherapiezyklus kann die Zahl Ihrer roten Blutkörperchen abfallen und Sie blutarm (anämisch) werden lassen, insbesondere dann, wenn Sie sehr viel Chemotherapie erhalten haben.

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER ANWENDUNG VON NESPO BEACHTEN?

Nespo darf <u>nicht</u> angewendet werden,

- bei hohem Blutdruck, wenn dieser nicht durch Medikamente, die Ihnen Ihr Arzt verschrieben hat, kontrolliert wird, oder
- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Nespo (Darbepoetin alfa), r-HuEPO oder einen der sonstigen Bestandteile von Nespo sind.

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Nespo ist erforderlich,

wenn Sie an folgenden Erkrankungen **leiden oder gelitten haben**:

- Bluthochdruck, der durch Medikamente, die Ihnen Ihr Arzt verschrieben hat, kontrolliert wird;
- Sichelzellanämie;
- epileptische Anfälle;
- Krampfanfälle;
- Erkrankungen der Leber;
- ein eindeutiges Nichtansprechen auf Arzneimittel zur Anämietherapie; oder
- Latexallergie. Die Nadelschutzkappe der Fertigspritze enthält ein Latexderivat.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Besondere Warnhinweise

- Wenn Sie Symptome, einschließlich ungewöhnlicher Müdigkeit oder Kraftlosigkeit bei sich beobachten, könnte dies bedeuten, dass Sie – wie bei Patienten berichtet – an einer Erythroblastopenie („pure red cell aplasia“ (PRCA)), leiden. Das Auftreten einer PRCA bedeutet, dass Ihr Körper weniger oder keine roten Blutkörperchen produziert, was zu einer schweren Anämie führt. Bitte kontaktieren Sie sofort Ihren Arzt, falls Sie solche Symptome bei sich beobachten. Ihr Arzt wird entscheiden, welche die beste Vorgehensweise ist, um Ihre Anämie zu behandeln.

- Ihr Arzt sollte versuchen, Ihren Hämoglobinwert zwischen 10 und 12 g/dl zu halten.

- Wenn Sie eine chronische Niereninsuffizienz haben, besteht ein erhöhtes Risiko von schwerwiegenden Problemen mit Ihrem Herz oder Ihren Blutgefäßen (kardiovaskuläre Vorfälle), falls Ihr Hämoglobinwert zu hoch gehalten wird.

- Falls Sie Tumorpatient sind, beachten Sie bitte, dass Nespo als Wachstumsfaktor für Blutzellen wirken und unter Umständen eine negative Auswirkung auf Ihre Krebserkrankung haben kann. Abhängig von Ihrer individuellen Situation, ist eine Bluttransfusion möglicherweise vorzuziehen. Bitte besprechen Sie dies mit Ihrem Arzt.

- Die missbräuchliche Anwendung durch Gesunde kann lebensbedrohliche Komplikationen am Herzen oder an Blutgefäßen verursachen.

Bei Anwendung von Nespo mit anderen Arzneimitteln

Die Wirkung von Ciclosporin und Tacrolimus könnte durch die Anzahl der roten Blutkörperchen in Ihrem Blut beeinträchtigt werden. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, falls Sie einen dieser Arzneistoffe anwenden.

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen / anwenden bzw. vor kurzem eingenommen / angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Bei Anwendung von Nespo zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Nahrungsmittel und Getränke haben keinen Einfluss auf Nespo.

Schwangerschaft und Stillzeit

Nespo wurde nicht bei schwangeren Frauen untersucht. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn Sie:

- schwanger sind;
- glauben, dass Sie schwanger sind; oder
- eine Schwangerschaft planen.

Es ist nicht bekannt, ob Darbepoetin alfa in die Muttermilch übergeht. Sie müssen das Stillen beenden, wenn Sie Nespo anwenden.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Nespo beeinträchtigt Ihre Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit, Maschinen zu bedienen nicht.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

3. WIE IST NESPO ANZUWENDEN?

Aufgrund von Blutuntersuchungen hat Ihr Arzt entschieden, dass Sie Nespo benötigen, da Ihr Hämoglobinwert bei 10 g/dl oder darunter liegt. Er wird Ihnen auch sagen, wie viel und wie oft Sie Nespo anwenden müssen, um den Hämoglobinwert zwischen 10 g/dl und 12 g/dl zu halten. Dies kann bei Erwachsenen oder Kindern variieren.

Wenn Sie sich Nespo selbst spritzen

Ihr Arzt könnte entscheiden, dass es am besten für Sie ist, wenn Sie selbst oder eine Sie betreuende Person die Injektion von Nespo vornehmen. Ihr Arzt oder Apotheker wird Ihnen zeigen, wie Sie sich selbst spritzen müssen. Versuchen Sie es jedoch nicht selbst, wenn Sie noch nicht entsprechend geschult worden sind. **Spritzen Sie sich niemals selbst Nespo in eine Vene.**

Wenn Sie eine chronische Niereninsuffizienz haben

Nespo wird als einzelne Injektion entweder einmal pro Woche, einmal alle zwei Wochen oder einmal im Monat entweder unter die Haut (subkutan) oder in eine Vene (intravenös) angewendet.

Um Ihre Anämie zu korrigieren, wird Ihre Nespo-Anfangsdosis (pro Kilogramm Ihres Körpergewichts) wie folgt sein:
- entweder 0,75 Mikrogramm einmal alle zwei Wochen; oder
- 0,45 Mikrogramm einmal pro Woche.

Ihr Arzt wird regelmäßig Blutproben abnehmen, um zu messen, wie Sie auf die Behandlung Ihrer Anämie ansprechen und wird gegebenenfalls Ihre Dosis einmal alle vier Wochen je nach Erfordernis anpassen.

Sobald Ihre Anämie korrigiert ist, wird Ihr Arzt weiterhin Ihr Blut regelmäßig kontrollieren, und Ihre Dosis wird gegebenenfalls weiter angepasst werden, um eine Langzeitkontrolle Ihrer Anämie beizubehalten. Ihr Arzt wird Ihnen mitteilen, falls sich Ihre Dosis ändert.

Ihr Blutdruck wird ebenfalls regelmäßig kontrolliert werden, vor allem zu Beginn Ihrer Behandlung.

Gegebenenfalls wird Ihr Arzt Ihnen die Einnahme eines Eisenpräparates empfehlen.

Ihr Arzt wird möglicherweise entscheiden, ob die Art, wie Ihre Injektion gegeben wird (entweder unter die Haut oder in eine Vene), zu wechseln ist. Ist dies der Fall, werden Sie die neue Anwendungsart mit derselben Dosis beginnen, die Sie zuletzt bekommen haben und Ihr Arzt wird Blutproben abnehmen, um sicherzustellen, dass Ihre Anämie auch weiterhin korrekt behandelt wird.

Hat Ihr Arzt entschieden, Ihre Behandlung von einem anderen Erythropoetin (r-HuEPO, gentechnologisch hergestelltes Erythropoetin) auf Nespo umzustellen, wird er festlegen, ob Sie Ihre Nespo-Injektion einmal pro Woche oder alle zwei Wochen erhalten sollen. Die Anwendungsart ist die Gleiche wie für r-HuEPO, aber Ihr Arzt wird Ihnen sagen, wie viel und wann Sie Nespo anwenden sollen. Gegebenenfalls wird Ihr Arzt die Dosis anpassen.

Wenn Sie eine Chemotherapie erhalten

Nespo wird als einzelne Injektion entweder einmal pro Woche oder einmal alle drei Wochen unter die Haut (subkutan) verabreicht.

Um Ihre Anämie zu korrigieren, wird Ihre Anfangsdosis wie folgt sein:
- 500 Mikrogramm Nespo einmal alle drei Wochen (6,75 Mikrogramm pro Kilogramm Ihres Körpergewichts); oder
- 2,25 Mikrogramm Nespo einmal pro Woche pro Kilogramm Ihres Körpergewichts.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Ihr Arzt wird regelmäßig Blutproben nehmen, um zu messen, wie Ihre Anämie anspricht und wird gegebenenfalls Ihre Dosis nach Erfordernis anpassen. Ihre Behandlung wird bis ca. 4 Wochen nach Beendigung Ihrer Chemotherapie fortgeführt. Ihr Arzt wird Sie genau darüber informieren, wann Sie aufhören sollen, Nespo anzuwenden.

Gegebenenfalls wird Ihr Arzt Ihnen die Einnahme eines Eisenpräparates empfehlen.

Wenn Sie eine größere Menge von Nespo angewendet haben, als Sie sollten

Es dürften keine schwerwiegenden Probleme auftreten, wenn Sie mehr Nespo anwenden als notwendig. Jedoch sollten Sie sich an Ihren Arzt oder Ihren Apotheker wenden, wenn dies vorkommt. Sie sollten sich in jedem Fall sofort an Ihren Arzt oder Ihren Apotheker wenden, wenn Sie sich in irgendeiner Weise unwohl fühlen.

Wenn Sie die Anwendung von Nespo vergessen haben

Wenn Sie einmal eine Dosis von Nespo vergessen haben, sollten Sie sich an Ihren Arzt wenden, um mit ihm zu besprechen, wann die nächste Dosis anzuwenden ist.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Nespo Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei einigen Patienten, die Nespo angewendet haben, beobachtet:

Sehr häufig (bei mehr als 10 von 100 Patienten beobachtet)

- Bluthochdruck (Hypertonie)
- Wasseransammlungen (Ödeme)

Häufig (bei mehr als 1 von 100 Patienten beobachtet)

- Blutgerinnselbildung (Thrombose)
- Schmerzen im Bereich der Einstichstelle
- Rash und/oder Hautrötung

Selten (bei mehr als 1 von 10000 Patienten beobachtet)

Schwerwiegende allergische Reaktionen, die folgendes beinhalten können:
- Plötzliche lebensbedrohliche allergische Reaktionen (Anaphylaxie)
- Anschwellen des Gesichtes, der Lippen, des Mundes, der Zunge oder des Halses, was zu Problemen beim Schlucken oder Atmen führen kann (Angioödem)
- Atemnot (Dyspnoe)
- Hautrötung
- Nesselsucht (Urtikaria)

Sehr selten (bei weniger als 1 von 10000 Patienten beobachtet)

- Erythroblastopenie („pure red cell aplasia“ (PRCA), Symptome: Anämie, ungewöhnliche Müdigkeit und Kraftlosigkeit).

Bei Patienten, die mit Nespo behandelt wurden, wurde über Krampfanfälle berichtet.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie eines der aufgeführten Symptome aufweisen oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

5. WIE IST NESPO AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). Nicht einfrieren. Wenden Sie Nespo nicht an, wenn Sie den Eindruck haben, dass es gefroren war.

Sollte Ihre Fertigspritze aus dem Kühlschrank entnommen worden sein und wurde sie für ca. 30 Minuten bei Raumtemperatur aufbewahrt, muss sie entweder innerhalb von 7 Tagen angewendet oder verworfen werden.

Sie dürfen Nespo nach dem auf dem Etikett bzw. dem Umkarton - nach „EXP:“ bzw. „Verwendbar bis:“ - angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was Nespo enthält:

Nespo wird in einer Fertigspritze, die entweder 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 130, 150, 300 oder 500 Mikrogramm des arzneilich wirksamen Bestandteils Darbepoetin alfa enthält, zur Verfügung gestellt.

Die sonstigen Bestandteile sind Natriumdihydrogenphosphat, Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumchlorid, Polysorbat 80 und Wasser für Injektionszwecke.

Wie Nespo aussieht und Inhalt der Packung:

Nespo ist eine klare, farblose oder leicht perlmuttfarbene Flüssigkeit. Wenn die Flüssigkeit trübe ist oder Schwebeteilchen sichtbar sind, darf sie nicht verwendet werden.

Nespo ist in Packungen mit einer oder vier Fertigspritzen erhältlich (möglicherweise werden nicht alle Packungsgrößen in den Handel gebracht). Die Fertigspritzen werden entweder mit (1er- und 4er-Packung) oder ohne eine (1er-Packung) Verblisterung angeboten.

Pharmazeutischer Unternehmer:

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Mailand
Italien

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Hersteller:

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

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

Die Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMEA) http://www.emea.europa.eu/ verfügbar.

---

7. ANLEITUNG ZUR INJEKTION VON NESPO MIT EINER FERTIGSPRITZE

Dieser Abschnitt enthält Informationen darüber, wie Sie sich Nespo selbst spritzen können. Es ist wichtig, dass Sie nicht versuchen, sich selbst zu spritzen, wenn Sie nicht vorher von Ihrem Arzt oder Apotheker entsprechend geschult worden sind. Wenn Sie sich hinsichtlich der Verabreichung der Injektion nicht sicher sind oder Fragen haben, bitten Sie Ihren Arzt oder Apotheker um Hilfe.

Wie wenden Sie oder die Person, die Sie spritzt, die Nespo-Fertigspritze an?

Ihr Arzt hat Ihnen die Nespo-Fertigspritze zur Injektion in das Gewebe direkt unter die Haut verschrieben. Ihr Arzt oder Apotheker wird Ihnen sagen, wie viel Nespo Sie benötigen und wie häufig Sie sich spritzen müssen.

Ausstattung

Um sich selbst eine Injektion zu geben, brauchen Sie:

- eine neue Nespo-Fertigspritze; und
- Alkoholtupfer oder ein anderes Desinfektionsmittel.

Was muss ich tun, bevor ich mir selbst eine subkutane Nespo-Injektion gebe?

1. Nehmen Sie Ihre Nespo-Fertigspritze aus dem Kühlschrank. Lassen Sie die Fertigspritze für ca. 30 Minuten bei Raumtemperatur liegen. Dadurch wird die Injektion angenehmer. Wärmen Sie Nespo keinesfalls auf eine andere Weise auf (beispielsweise im Mikrowellengerät oder in heißem Wasser). Setzen Sie die Fertigspritze außerdem nicht direktem Sonnenlicht aus.
2. Die Fertigspritze darf nicht geschüttelt werden.
3. Entfernen Sie **nicht** die Kappe von der Spritze, bevor Sie zu Ihrer Selbstinjektion vorbereitet sind.
4. Prüfen Sie, ob die angegebene Stärke mit der Stärke übereinstimmt, die Ihnen Ihr Arzt verschrieben hat.
5. Prüfen Sie das Verfalldatum auf dem Etikett der Fertigspritze (EXP:). Verwenden Sie sie nicht, wenn der letzte Tag des angegebenen Monats bereits abgelaufen ist.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

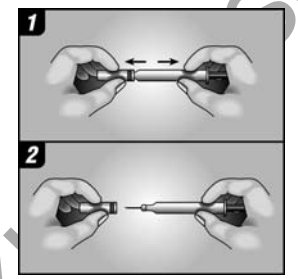
6. Prüfen Sie das Aussehen von Nespo. Es muss eine klare, farblose oder leicht perlmuttfarbene Flüssigkeit sein. Wenn die Flüssigkeit trübe ist oder Schwebeteilchen sichtbar sind, dürfen Sie sie nicht benutzen.

7. Waschen Sie sich gründlich die Hände.

8. Suchen Sie sich einen ruhigen und hellen Ort und legen Sie alles, was Sie für die Injektion benötigen, in Reichweite.

Wie bereite ich die Nespo-Injektion vor?

Bevor Sie sich Nespo spritzen, müssen Sie Folgendes tun:



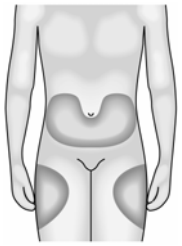
1. Um ein Verbiegen der Nadel zu vermeiden, ziehen Sie vorsichtig, wie in Abb.1 und 2 dargestellt, die Kappe von der Injektionsnadel, ohne Sie zu drehen.

2. Berühren Sie nicht die Injektionsnadel und drücken Sie nicht auf den Kolben der Spritze.

3. Sie werden eventuell eine kleine Luftblase in der Fertigspritze bemerken. Sie müssen diese nicht vor der Injektion entfernen. Die Injektion mit der Luftblase ist unbedenklich.

4. Nun können Sie die Fertigspritze benutzen.

Wohin soll ich mich spritzen?



Am besten eignen sich der obere Oberschenkelbereich und der Bauch mit Ausnahme der Nabelregion. Wenn Sie von einer anderen Person gespritzt werden, kann auch die Armrückseite gewählt werden.

Sie sollten die Injektionsstelle wechseln, wenn Sie feststellen, dass der Injektionsbereich rot oder wund ist.

Wie spritze ich mich selbst?

1. Desinfizieren Sie die Haut mit einem Alkoholtupfer und nehmen Sie die Haut fest zwischen Daumen und Zeigefinger, ohne sie zu quetschen.

2. Stechen Sie mit der Injektionsnadel unter die Hautoberfläche, wie es Ihnen Ihr Arzt oder Apotheker gezeigt hat.

3. Ziehen Sie leicht am Kolben, um sicherzugehen, dass Sie nicht in ein Blutgefäß gestochen haben. Wenn dabei Blut in die Spritze gelangt, ziehen Sie die Injektionsnadel heraus und setzen Sie sie an einer anderen Stelle wieder an.

4. Drücken Sie den Kolben langsam und gleichmäßig und halten Sie dabei immer die Hautpartie fest, bis die Fertigspritze entleert ist.

5. Sobald Sie die Flüssigkeit eingespritzt haben, entfernen Sie die Injektionsnadel und lassen die Haut los.

6. Wenn Sie einen Blutfleck an der Injektionsstelle bemerken, können Sie diesen mit einem Wattebausch oder einem Papiertuch abtupfen. Bitte reiben Sie die Injektionsstelle nicht. Falls erforderlich, können Sie die Injektionsstelle mit einem Pflaster abdecken.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

7. Verwenden Sie jede Spritze nur für eine Injektion. Sie dürfen kein Nespo verwenden, das in der Spritze zurückgeblieben ist.

Bitte beachten Sie

Sollten Sie Probleme haben, scheuen Sie sich nicht, Ihren Arzt oder Apotheker um Hilfe und Rat zu bitten.

Entsorgung gebrauchter Spritzen

- Die Schutzkappe darf nicht wieder auf gebrauchte Injektionsnadeln gesteckt werden, da Sie sich dabei versehentlich stechen können.
- Bewahren Sie gebrauchte Spritzen für Kinder unzugänglich auf.
- Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

Nespo 15 Mikrogramm Injektionslösung in einer Durchstechflasche
Nespo 25 Mikrogramm Injektionslösung in einer Durchstechflasche
Nespo 40 Mikrogramm Injektionslösung in einer Durchstechflasche
Nespo 60 Mikrogramm Injektionslösung in einer Durchstechflasche
Darbepoetin alfa

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen.

Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.

Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.

Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Symptome haben wie Sie.

Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist Nespo und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Anwendung von Nespo beachten?
3. Wie ist Nespo anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Nespo aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST NESPO UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Ihr Arzt hat Ihnen Nespo (ein Antianämikum) zur Behandlung Ihrer Anämie verordnet. Von Anämie spricht man, wenn das Blut nicht genügend rote Blutkörperchen enthält. Die Symptome können Müdigkeit, Schwäche und Kurzatmigkeit sein.

Nespo wirkt genau auf dieselbe Weise wie das natürliche Hormon Erythropoetin. Erythropoetin wird in Ihren Nieren gebildet und regt das Knochenmark zur verstärkten Produktion von roten Blutkörperchen an. Der arzneilich wirksame Bestandteil von Nespo ist Darbepoetin alfa, das gentechnologisch aus der Hamsterzellinie (CHO-K1) hergestellt wird.

Wenn Sie eine chronische Niereninsuffizienz haben

Nespo wird zur Behandlung der mit chronischem Nierenversagen (Niereninsuffizienz) einhergehenden symptomatischen Anämie (Blutarmut) bei Erwachsenen und bei Kindern eingesetzt. Bei Niereninsuffizienz produziert die Niere nicht genügend von dem natürlichen Hormon Erythropoetin, dies kann oftmals zu Anämie führen.

Da Ihr Körper zur Steigerung der Bildung von roten Blutkörperchen einige Zeit braucht, wird es ungefähr vier Wochen dauern, bis Sie eine Wirkung spüren. Ihre normale Dialysebehandlung wird keinen Einfluss auf die Wirksamkeit von Nespo bei der Behandlung Ihrer Anämie haben.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Wenn Sie eine Chemotherapie erhalten

Nespo wird bei erwachsenen Tumorpatienten mit nicht-myeloischen malignen Erkrankungen, die eine Chemotherapie erhalten, zur Behandlung der symptomatischen Anämie eingesetzt.

Eine der Hauptnebenwirkungen der Chemotherapie ist, dass sie die Bildung einer ausreichenden Zahl von Blutzellen im Knochenmark stoppt. Zunächst scheinen nur die weißen Blutkörperchen betroffen zu sein. Das liegt daran, dass die roten Blutkörperchen im zirkulierenden Blut eine wesentlich längere Lebensdauer haben. Gegen Ende Ihres Chemotherapiezyklus kann die Zahl Ihrer roten Blutkörperchen abfallen und Sie blutarm (anämisch) werden lassen, insbesondere dann, wenn Sie sehr viel Chemotherapie erhalten haben.

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER ANWENDUNG VON NESPO BEACHTEN?

Nespo darf <u>nicht</u> angewendet werden:

- bei hohem Blutdruck, wenn dieser nicht durch Medikamente, die Ihnen Ihr Arzt verschrieben hat, kontrolliert wird, oder
- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Nespo (Darbepoetin alfa), r-HuEPO oder einen der sonstigen Bestandteile von Nespo sind.

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Nespo ist erforderlich,

wenn Sie an folgenden Erkrankungen **leiden oder gelitten haben**:

- Bluthochdruck, der durch Medikamente, die Ihnen Ihr Arzt verschrieben hat, kontrolliert wird;
- Sichelzellanämie;
- epileptische Anfälle;
- Krampfanfälle;
- Erkrankungen der Leber; oder
- ein eindeutiges Nichtansprechen auf Arzneimittel zur Anämietherapie.

Besondere Warnhinweise

- Wenn Sie Symptome, einschließlich ungewöhnlicher Müdigkeit oder Kraftlosigkeit haben, könnte dies bedeuten, dass Sie – wie bei Patienten berichtet - an einer Erythroblastopenie („pure red cell aplasia“ (PRCA)), leiden. Das Auftreten einer PRCA bedeutet, dass Ihr Körper weniger oder keine roten Blutkörperchen produziert, was zu einer schweren Anämie führt. Bitte kontaktieren Sie sofort Ihren Arzt, falls Sie solche Symptome bei sich beobachten. Ihr Arzt wird entscheiden, welche die beste Vorgehensweise ist, um Ihre Anämie zu behandeln.
- Ihr Arzt sollte versuchen, Ihren Hämoglobinwert zwischen 10 und 12 g/dl zu halten.
- Wenn Sie eine chronische Niereninsuffizienz haben, besteht ein erhöhtes Risiko von schwerwiegenden Problemen mit Ihrem Herz oder Ihren Blutgefäßen (kardiovaskuläre Vorfälle), falls Ihr Hämoglobinwert zu hoch gehalten wird.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

- Falls Sie Tumorpatient sind, beachten Sie bitte, dass Nespo als Wachstumsfaktor für Blutzellen wirken und unter Umständen eine negative Auswirkung auf Ihre Krebserkrankung haben kann. Abhängig von Ihrer individuellen Situation, ist eine Bluttransfusion möglicherweise vorzuziehen. Bitte besprechen Sie dies mit Ihrem Arzt.

- Die missbräuchliche Anwendung durch Gesunde kann lebensbedrohliche Komplikationen am Herzen oder an Blutgefäßen verursachen.

Bei Anwendung von Nespo mit anderen Arzneimitteln

Die Wirkung von Ciclosporin und Tacrolimus könnte durch die Anzahl der roten Blutkörperchen in Ihrem Blut beeinträchtigt werden. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, falls Sie einen dieser Arzneistoffe anwenden.

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen / anwenden bzw. vor kurzem eingenommen / angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Bei Anwendung von Nespo zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Nahrungsmittel und Getränke haben keinen Einfluss auf Nespo.

Schwangerschaft und Stillzeit

Nespo wurde nicht bei schwangeren Frauen untersucht. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn Sie:

- schwanger sind;

- glauben, dass Sie schwanger sind; oder

- eine Schwangerschaft planen.

Es ist nicht bekannt, ob Darbepoetin alfa in die Muttermilch übergeht. Sie müssen das Stillen beenden, wenn Sie Nespo anwenden.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Nespo beeinträchtigt Ihre Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit, Maschinen zu bedienen nicht.

3. WIE IST NESPO ANZUWENDEN?

Aufgrund von Blutuntersuchungen hat Ihr Arzt entschieden, dass Sie Nespo benötigen, da Ihr Hämoglobinwert bei 10 g/dl oder darunter liegt. Er wird Ihnen auch sagen, wie viel und wie oft Sie Nespo anwenden müssen, um den Hämoglobinwert zwischen 10 g/dl und 12 g/dl zu halten. Dies kann bei Erwachsenen oder Kindern variieren.

Wenn Sie eine chronische Niereninsuffizienz haben

Nespo wird als einzelne Injektion entweder einmal pro Woche, einmal alle zwei Wochen oder einmal im Monat entweder unter die Haut (subkutan) oder in eine Vene (intravenös) angewendet.

Um Ihre Anämie zu korrigieren, wird Ihre Nespo-Anfangsdosis (pro Kilogramm Ihres Körpergewichts) wie folgt sein:
- entweder 0,75 Mikrogramm einmal alle zwei Wochen; oder

Arzneimittel nicht länger zugelassen

- 0,45 Mikrogramm einmal pro Woche.

Ihr Arzt Ihr Arzt wird regelmäßig Blutproben abnehmen, um zu messen, wie Sie auf die Behandlung Ihrer Anämie ansprechen und wird gegebenenfalls Ihre Dosis einmal alle vier Wochen je nach Erfordernis anpassen.

Sobald Ihre Anämie korrigiert ist, wird Ihr Arzt weiterhin Ihr Blut regelmäßig kontrollieren, und Ihre Dosis wird gegebenenfalls weiter angepasst werden, um eine Langzeitkontrolle Ihrer Anämie beizubehalten. Ihr Arzt wird Ihnen sagen, wenn sich Ihre Dosis ändert.

Ihr Blutdruck wird ebenfalls regelmäßig kontrolliert werden, vor allem zu Beginn Ihrer Behandlung.

Gegebenenfalls wird Ihr Arzt Ihnen die Einnahme eines Eisenpräparates empfehlen.

Ihr Arzt wird möglicherweise entscheiden, ob die Art wie Ihre Injektion gegeben wird (entweder unter die Haut oder in eine Vene), zu wechseln ist. Ist dies der Fall, werden Sie die neue Anwendungsart mit derselben Dosis beginnen, die Sie zuletzt bekommen haben und Ihr Arzt wird Blutproben abnehmen, um sicherzustellen, dass Ihre Anämie auch weiterhin korrekt behandelt wird.

Hat Ihr Arzt entschieden, Ihre Behandlung von einem anderen Erythropoetin (r-HuEPO, gentechnologisch hergestelltes Erythropoetin) auf Nespo umzustellen, wird er festlegen, ob Sie Ihre Nespo-Injektion einmal pro Woche oder alle zwei Wochen erhalten sollen. Die Anwendungsart ist die Gleiche wie für r-HuEPO, aber Ihr Arzt wird Ihnen sagen, wie viel und wann Sie Nespo anwenden sollen. Gegebenenfalls wird Ihr Arzt die Dosis anpassen.

Wenn Sie eine Chemotherapie erhalten

Nespo wird als einzelne Injektion entweder einmal pro Woche oder einmal alle drei Wochen unter die Haut (subkutan) verabreicht.

Um Ihre Anämie zu korrigieren, wird Ihre Anfangsdosis wie folgt sein:

- 500 Mikrogramm Nespo einmal alle drei Wochen (6,75 Mikrogramm pro Kilogramm Ihres Körpergewichts); oder
- 2,25 Mikrogramm Nespo einmal pro Woche pro Kilogramm Ihres Körpergewichts.

Ihr Arzt wird regelmäßig Blutproben nehmen, um zu messen, wie Ihre Anämie anspricht und wird gegebenenfalls Ihre Dosis nach Erfordernis anpassen. Ihre Behandlung wird bis ca. 4 Wochen nach Beendigung Ihrer Chemotherapie fortgeführt. Ihr Arzt wird Sie genau darüber informieren, wann Sie aufhören sollen, Nespo anzuwenden.

Gegebenenfalls wird Ihr Arzt Ihnen die Einnahme eines Eisenpräparates empfehlen.

Wenn Sie eine größere Menge von Nespo angewendet haben, als Sie sollten

Es dürften keine schwerwiegenden Probleme auftreten, wenn Sie mehr Nespo anwenden als notwendig. Jedoch sollten Sie sich an Ihren Arzt oder Ihren Apotheker wenden, wenn dies vorkommt. Sie sollten sich in jedem Fall sofort an Ihren Arzt oder Ihren Apotheker wenden, wenn Sie sich in irgendeiner Weise unwohl fühlen.

Wenn Sie die Anwendung von Nespo vergessen haben

Wenn Sie einmal eine Dosis von Nespo vergessen haben, sollten Sie sich an Ihren Arzt wenden, um mit ihm zu besprechen, wann die nächste Dosis anzuwenden ist.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Nespo Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei einigen Patienten, die Nespo angewendet haben, beobachtet:

Sehr häufig (bei mehr als 10 von 100 Patienten beobachtet)

- Bluthochdruck (Hypertonie)
- Wasseransammlungen (Ödeme)

Häufig (bei mehr als 1 von 100 Patienten beobachtet)

- Blutgerinnselbildung (Thrombose)
- Schmerzen im Bereich der Einstichstelle
- Rash und/oder Hautrötung

Selten (bei mehr als 1 von 10000 Patienten beobachtet)

Schwerwiegende allergische Reaktionen, die folgendes beinhalten können:
- Plötzliche lebensbedrohliche allergische Reaktionen (Anaphylaxie)
- Anschwellen des Gesichtes, der Lippen, des Mundes, der Zunge oder des Halses, was zu Problemen beim Schlucken oder Atmen führen kann (Angioödem)
- Atemnot (Dyspnoe)
- Hautrötung
- Nesselsucht (Urtikaria)

Sehr selten (bei weniger als 1 von 10000 Patienten beobachtet)

- Erythroblastopenie („pure red cell aplasia“ (PRCA), Symptome: Anämie, ungewöhnliche Müdigkeit und Kraftlosigkeit).

Bei Patienten, die mit Nespo behandelt wurden, wurde über Krampfanfälle berichtet.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie eines der aufgeführten Symptome aufweisen oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

5. WIE IST NESPO AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). Nicht einfrieren. Wenden Sie Nespo nicht an, wenn Sie den Eindruck haben, dass es gefroren war.

Sollte Ihre Durchstechflasche aus dem Kühlschrank entnommen worden sein und wurde sie für ca. 30 Minuten bei Raumtemperatur aufbewahrt, muss sie entweder innerhalb von 7 Tagen angewendet oder verworfen werden.

Sie dürfen Nespo nach dem auf dem Etikett bzw. dem Umkarton - nach „EXP:“ bzw. „Verwendbar bis:“ - angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was Nespo enthält:

Nespo wird in einer Durchstechflasche (kleines Fläschchen), die entweder 15, 25, 40 oder 60 Mikrogramm des arzneilich wirksamen Bestandteils Darbepoetin alfa enthält, zur Verfügung gestellt.

Die sonstigen Bestandteile sind Natriumdihydrogenphosphat, Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumchlorid, Polysorbat 80 und Wasser für Injektionszwecke.

Wie Nespo aussieht und Inhalt der Packung:

Nespo ist eine klare, farblose oder leicht perlmuttfarbene Flüssigkeit. Wenn die Flüssigkeit trübe ist oder Schwebeteilchen sichtbar sind, darf sie nicht verwendet werden.

Nespo ist in Packungen mit einer oder vier Durchstechflaschen erhältlich (möglicherweise werden nicht alle Packungsgrößen in den Handel gebracht).

Pharmazeutischer Unternehmer:
Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Mailand
Italien

Hersteller:

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

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

Die Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMEA) http://www.emea.europa.eu/ verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

Nespo 10 Mikrogramm Injektionslösung in einem vorgefüllten Injektor (SureClick)
Nespo 15 Mikrogramm Injektionslösung in einem vorgefüllten Injektor (SureClick)
Nespo 20 Mikrogramm Injektionslösung in einem vorgefüllten Injektor (SureClick)
Nespo 30 Mikrogramm Injektionslösung in einem vorgefüllten Injektor (SureClick)
Nespo 40 Mikrogramm Injektionslösung in einem vorgefüllten Injektor (SureClick)
Nespo 50 Mikrogramm Injektionslösung in einem vorgefüllten Injektor (SureClick)
Nespo 60 Mikrogramm Injektionslösung in einem vorgefüllten Injektor (SureClick)
Nespo 80 Mikrogramm Injektionslösung in einem vorgefüllten Injektor (SureClick)
Nespo 100 Mikrogramm Injektionslösung in einem vorgefüllten Injektor (SureClick)
Nespo 130 Mikrogramm Injektionslösung in einem vorgefüllten Injektor (SureClick)
Nespo 150 Mikrogramm Injektionslösung in einem vorgefüllten Injektor (SureClick)
Nespo 300 Mikrogramm Injektionslösung in einem vorgefüllten Injektor (SureClick)
Nespo 500 Mikrogramm Injektionslösung in einem vorgefüllten Injektor (SureClick)
Darbepoetin alfa

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen.

Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.

Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Symptome haben wie Sie.

Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist Nespo und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Anwendung von Nespo beachten?
3. Wie ist Nespo anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Nespo aufzubewahren?
6. Weitere Informationen
7. Anleitung zur Injektion von Nespo mit einem vorgefüllten Injektor

1. WAS IST NESPO UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Ihr Arzt hat Ihnen Nespo (ein Antianämikum) zur Behandlung Ihrer Anämie verordnet. Von Anämie spricht man, wenn das Blut nicht genügend rote Blutkörperchen enthält. Die Symptome können Müdigkeit, Schwäche und Kurzatmigkeit sein.

Nespo wirkt genau auf dieselbe Weise wie das natürliche Hormon Erythropoetin. Erythropoetin wird in Ihren Nieren gebildet und regt das Knochenmark zur verstärkten Produktion von roten Blutkörperchen an. Der arzneilich wirksame Bestandteil von Nespo ist Darbepoetin alfa, das gentechnologisch aus der Hamsterzellinie (CHO-K1) hergestellt wird.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Wenn Sie eine chronische Niereninsuffizienz haben

Nespo wird zur Behandlung der mit chronischem Nierenversagen (Niereninsuffizienz) einhergehenden symptomatischen Anämie (Blutarmut) bei Erwachsenen und bei Kindern eingesetzt. Bei Niereninsuffizienz produziert die Niere nicht genügend von dem natürlichen Hormon Erythropoetin, dies kann oftmals zu Anämie führen.

Da Ihr Körper zur Steigerung der Bildung von roten Blutkörperchen einige Zeit braucht, wird es ungefähr vier Wochen dauern, bis Sie eine Wirkung spüren. Ihre normale Dialysebehandlung wird keinen Einfluss auf die Wirksamkeit von Nespo bei der Behandlung Ihrer Anämie haben.

Wenn Sie eine Chemotherapie erhalten

Nespo wird bei erwachsenen Tumorpatienten mit nicht vom Knochenmark ausgehenden bösartigen Erkrankungen, die eine Chemotherapie erhalten, zur Behandlung der symptomatischen Anämie eingesetzt.

Eine der Hauptnebenwirkungen der Chemotherapie ist, dass sie die Bildung einer ausreichenden Zahl von Blutzellen im Knochenmark stoppt. Zunächst scheinen nur die weißen Blutkörperchen betroffen zu sein. Das liegt daran, dass die roten Blutkörperchen im zirkulierenden Blut eine wesentlich längere Lebensdauer haben. Gegen Ende Ihres Chemotherapiezyklus kann die Zahl Ihrer roten Blutkörperchen abfallen und Sie blutarm (anämisch) werden lassen, insbesondere dann, wenn Sie sehr viel Chemotherapie erhalten haben.

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER ANWENDUNG VON NESPO BEACHTEN?

Nespo darf <u>nicht</u> angewendet werden:

- bei hohem Blutdruck, wenn dieser nicht durch Medikamente, die Ihnen Ihr Arzt verschrieben hat, kontrolliert wird; oder
- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Nespo (Darbepoetin alfa), r-HuEPO oder einen der sonstigen Bestandteile von Nespo sind.

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Nespo ist erforderlich,

wenn Sie an folgenden Erkrankungen **leiden oder gelitten haben**:

- Bluthochdruck, der durch Medikamente, die Ihnen Ihr Arzt verschrieben hat, kontrolliert wird;
- Sichelzellanämie;
- epileptische Anfälle;
- Krampfanfälle;
- Erkrankungen der Leber;
- ein eindeutiges Nichtansprechen auf Arzneimittel zur Anämietherapie; oder
- Latexallergie. Die Nadelschutzkappe des vorgefüllten Injektors enthält ein Latexderivat.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Besondere Warnhinweise

- Wenn Sie Symptome, einschließlich ungewöhnliche Müdigkeit oder Kraftlosigkeit haben, könnte dies bedeuten, dass Sie – wie bei Patienten berichtet - an einer Erythroblastopenie („pure red cell aplasia“ (PRCA)), leiden. Das Auftreten einer PRCA bedeutet, dass Ihr Körper weniger oder keine roten Blutkörperchen produziert, was zu einer schweren Anämie führt. Bitte kontaktieren Sie sofort Ihren Arzt, falls Sie solche Symptome bei sich beobachten. Ihr Arzt wird entscheiden, welche die beste Vorgehensweise ist, um Ihre Anämie zu behandeln.

- Ihr Arzt sollte versuchen, Ihren Hämoglobinwert zwischen 10 und 12 g/dl zu halten.

- Wenn Sie eine chronische Niereninsuffizienz haben, besteht ein erhöhtes Risiko von schwerwiegenden Problemen mit Ihrem Herz oder Ihren Blutgefäßen (kardiovaskuläre Vorfälle), falls Ihr Hämoglobinwert zu hoch gehalten wird.

- Falls Sie Tumorpatient sind, beachten Sie bitte, dass Nespo als Wachstumsfaktor für Blutzellen wirken und unter Umständen eine negative Auswirkung auf Ihre Krebserkrankung haben kann. Abhängig von Ihrer individuellen Situation, ist eine Bluttransfusion möglicherweise vorzuziehen. Bitte besprechen Sie dies mit Ihrem Arzt.

- Die missbräuchliche Anwendung durch Gesunde kann lebensbedrohliche Komplikationen am Herzen oder an Blutgefäßen verursachen.

Bei Anwendung von Nespo mit anderen Arzneimitteln

Die Wirkung von Ciclosporin und Tacrolimus könnte durch die Anzahl der roten Blutkörperchen in Ihrem Blut beeinträchtigt werden. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, falls Sie einen dieser Arzneistoffe anwenden.

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen / anwenden bzw. vor kurzem eingenommen / angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Bei Anwendung von Nespo zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Nahrungsmittel und Getränke haben keinen Einfluss auf Nespo.

Schwangerschaft und Stillzeit

Nespo wurde nicht bei schwangeren Frauen untersucht. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn Sie:

- schwanger sind;

- glauben, dass Sie schwanger sind; oder

- eine Schwangerschaft planen.

Es ist nicht bekannt, ob Darbepoetin alfa in die Muttermilch übergeht. Sie müssen das Stillen beenden, wenn Sie Nespo anwenden.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Nespo beeinträchtigt Ihre Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit, Maschinen zu bedienen nicht.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

3. WIE IST NESPO IM VORGEFÜLLTEN INJEKTOR (SURECLICK) ANZUWENDEN?

Aufgrund von Blutuntersuchungen hat Ihr Arzt entschieden, dass Sie Nespo benötigen, da Ihr Hämoglobinwert bei 10 g/dl oder darunter liegt. Ihre Injektion wird unter die Haut (subkutan) gegeben und daher können Sie den mit Nespo vorgefüllten Injektor verwenden. Ihr Arzt wird Ihnen auch sagen, wie viel und wie oft Sie Nespo anwenden müssen, um den Hämoglobinwert zwischen 10 g/dl und 12 g/dl zu halten. Dies kann bei Erwachsenen oder Kindern variieren.

Wenn Sie sich Nespo selbst spritzen

Ihr Arzt hat entschieden, dass es am besten für Sie ist, wenn Sie selbst oder eine Sie betreuende Person Nespo mit Hilfe eines vorgefüllten Injektors spritzen. Ihr Arzt oder Apotheker wird Ihnen zeigen, wie Sie die Selbstinjektion mit dem vorgefüllten Injektor vornehmen müssen. Versuchen Sie es jedoch nicht selbst, wenn Sie noch nicht entsprechend geschult worden sind. **Spritzen Sie sich niemals selbst Nespo in eine Vene. Der vorgefüllte Injektor ist ausschließlich für die Anwendung von Nespo unter die Haut geeignet.**

Lesen Sie bitte die Anleitung zur Selbstinjektion von Nespo am Ende dieser Packungsbeilage.

Wenn Sie eine chronische Niereninsuffizienz haben

Der mit Nespo vorgefüllte Injektor wird als einzelne Injektion entweder einmal pro Woche, einmal alle zwei Wochen oder einmal pro Monat angewendet.

Um Ihre Anämie zu korrigieren, wird Ihre Nespo-Anfangsdosis (pro Kilogramm Ihres Körpergewichts) wie folgt sein:

- entweder 0,75 Mikrogramm einmal alle zwei Wochen; oder
- 0,45 Mikrogramm einmal pro Woche.

Ihr Arzt wird regelmäßig Blutproben abnehmen, um zu messen, wie Sie auf die Behandlung Ihrer Anämie ansprechen und wird gegebenenfalls Ihre Dosis einmal alle vier Wochen je nach Erfordernis anpassen.

Sobald Ihre Anämie korrigiert ist, wird Ihr Arzt weiterhin Ihr Blut regelmäßig kontrollieren, und Ihre Dosis wird gegebenenfalls weiter angepasst werden, um eine Langzeitkontrolle Ihrer Anämie beizubehalten. Ihr Arzt wird Ihnen mitteilen, wenn sich Ihre Dosis ändert.

Ihr Blutdruck wird ebenfalls regelmäßig kontrolliert werden, vor allem zu Beginn Ihrer Behandlung.

Gegebenenfalls wird Ihr Arzt Ihnen die Einnahme eines Eisenpräparates empfehlen.

Ihr Arzt wird möglicherweise entscheiden, ob die Art wie Ihre Injektion gegeben wird (entweder unter die Haut oder in eine Vene), zu wechseln ist. Ist dies der Fall, werden Sie die neue Anwendungsart mit derselben Dosis beginnen, die Sie zuletzt bekommen haben und Ihr Arzt wird Blutproben abnehmen, um sicherzustellen, dass Ihre Anämie auch weiterhin korrekt behandelt wird.

Hat Ihr Arzt entschieden, Ihre Behandlung von einem anderen Erythropoetin (r-HuEPO,,gentechnologisch hergestelltes Erythropoetin) auf Nespo umzustellen, wird er festlegen, ob Sie Ihre Nespo-Injektion einmal pro Woche oder alle zwei Wochen erhalten sollen. Die Anwendungsart ist die Gleiche wie für r-HuEPO, aber Ihr Arzt wird Ihnen sagen, wie viel und wann Sie Nespo anwenden sollen. Gegebenenfalls wird Ihr Arzt die Dosis anpassen.

Wenn Sie eine Chemotherapie erhalten

Nespo wird als einzelne Injektion entweder einmal pro Woche oder einmal alle drei Wochen unter die Haut (subkutan) verabreicht.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Um Ihre Anämie zu korrigieren, wird Ihre Anfangsdosis wie folgt sein:
- 500 Mikrogramm Nespo einmal alle drei Wochen (6,75 Mikrogramm pro Kilogramm Ihres Körpergewichts); oder
- 2,25 Mikrogramm Nespo einmal pro Woche pro Kilogramm Ihres Körpergewichts.

Ihr Arzt wird regelmäßig Blutproben nehmen, um zu messen, wie Ihre Anämie anspricht und wird gegebenenfalls Ihre Dosis nach Erfordernis anpassen. Ihre Behandlung wird bis ca. 4 Wochen nach Beendigung Ihrer Chemotherapie fortgeführt. Ihr Arzt wird Sie genau darüber informieren, wann Sie aufhören sollen, Nespo anzuwenden.

Gegebenenfalls wird Ihr Arzt Ihnen die Einnahme eines Eisenpräparates empfehlen.

Wenn Sie eine größere Menge von Nespo angewendet haben, als Sie sollten

Es dürften keine schwerwiegenden Probleme auftreten, wenn Sie mehr Nespo anwenden als notwendig. Jedoch sollten Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker wenden, wenn dies vorkommt. Sie sollten sich in jedem Fall sofort an Ihren Arzt oder Apotheker wenden, wenn Sie sich in irgendeiner Weise unwohl fühlen.

Wenn Sie die Anwendung von Nespo vergessen haben

Wenn Sie einmal eine Dosis von Nespo vergessen haben, sollten Sie sich an Ihren Arzt wenden, um mit ihm zu besprechen, wann die nächste Dosis anzuwenden ist.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Nespo Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei einigen Patienten, die Nespo angewendet haben, beobachtet:

Sehr häufig (bei mehr als 10 von 100 Patienten beobachtet)

- Hoher Blutdruck (Hypertonie)
- Wasseransammlungen (Ödeme)

Häufig (bei mehr als 1 von 100 Patienten beobachtet)

- Blutgerinnselbildung (Thrombose)
- Schmerzen im Bereich der Einstichstelle
- Rash und/oder Hautrötung

Selten (bei mehr als 1 von 10000 Patienten beobachtet)

Schwerwiegende allergische Reaktionen, die folgendes beinhalten können:
- Plötzliche lebensbedrohliche allergische Reaktionen (Anaphylaxis)
- Anschwellen des Gesichtes, der Lippen, des Mundes, der Zunge oder des Halses, was zu Problemen beim Schlucken oder Atmen führen kann (Angioödem)
- Atemnot (Dyspnoe)
- Hautrötung
- Nesselsucht (Urtikaria)

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Sehr selten (bei weniger als 1 von 10000 Patienten beobachtet)

- Erythroblastopenie („pure red cell aplasia“ (PRCA, Symptome: Anämie, ungewöhnliche Müdigkeit und Kraftlosigkeit).

Bei Patienten, die mit Nespo behandelt wurden, wurde über Krampfanfälle berichtet.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie eines der aufgeführten Symptome aufweisen oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

5. WIE IST NESPO AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Im Kühlschrank lagern (2°C bis 8°C). Nicht einfrieren. Wenden Sie Nespo nicht an, wenn Sie den Eindruck haben, dass es gefroren war.

Sollte Ihr vorgefüllter Injektor aus dem Kühlschrank entnommen worden sein und wurde dieser für ca. 30 Minuten bei Raumtemperatur aufbewahrt, muss er entweder innerhalb von 7 Tagen angewendet oder verworfen werden.

Sie dürfen Nespo nach dem auf dem Etikett bzw. dem Umkarton - nach „EXP:“ bzw. „Verwendbar bis:“ - angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was Nespo enthält:

Nespo (SureClick) wird in einem vorgefüllten Injektor, der entweder 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 130, 150, 300 oder 500 Mikrogramm des arzneilich wirksamen Bestandteils Darbepoetin alfa enthält, zur Verfügung gestellt.

Die sonstigen Bestandteile sind Natriumdihydrogenphosphat, Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumchlorid, Polysorbat 80 und Wasser für Injektionszwecke.

Wie Nespo aussieht und Inhalt der Packung:

Nespo ist eine klare, farblose oder leicht perlmuttfarbene Flüssigkeit. Wenn die Flüssigkeit trübe ist oder Schwebeteilchen sichtbar sind, darf sie nicht verwendet werden.

Nespo (SureClick) ist in Packungen mit einem oder vier vorgefüllten Injektoren erhältlich (möglicherweise werden nicht alle Packungsgrößen in den Handel gebracht).

Pharmazeutischer Unternehmer:

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Mailand
Italien

Hersteller:

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

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

Die Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMEA) http://www.emea.europa.eu/ verfügbar.

---

7. ANLEITUNG ZUR INJEKTION VON NESPO MIT EINEM VORGEFÜLLTEN INJEKTOR (SURECLICK)

Dieser Abschnitt enthält Informationen darüber, wie Sie Nespo in einem vorgefüllten Injektor ordnungsgemäß anwenden. Es ist wichtig, dass Sie nicht versuchen, sich selbst zu spritzen, wenn Sie nicht vorher von Ihrem Arzt oder Apotheker entsprechend geschult worden sind. Wenn Sie hinsichtlich der Verabreichung der Injektion Fragen haben, bitten Sie Ihren Arzt oder Apotheker um Hilfe.

Wie wenden Sie oder die Person, die Sie spritzt, Nespo in einem vorgefüllten Injektor (SureClick) an?

Ihr Arzt hat Ihnen die Injektion mit Nespo in einem vorgefüllten Injektor als Injektion in das Gewebe direkt unter die Haut verschrieben. Ihr Arzt oder Apotheker wird Ihnen sagen, wie viel Nespo Sie benötigen und wie häufig Sie sich spritzen müssen. Verwenden Sie jeden vorgefüllten Injektor für nur eine Injektion.

Ausstattung

Um sich selbst eine subkutane Injektion zu geben, brauchen Sie:

- einen neuen vorgefüllten Injektor mit Nespo; und
- Alkoholtupfer oder ein anderes Desinfektionsmittel

Vorbereitung der Nespo-Injektion

1. Nehmen Sie Ihren mit Nespo vorgefüllten Injektor aus dem Kühlschrank. Lassen Sie den vorgefüllten Injektor für ca. 30 Minuten bei Raumtemperatur liegen. Dadurch wird die Injektion angenehmer. Wärmen Sie Nespo keinesfalls auf eine andere Weise auf (beispielsweise im Mikrowellengerät oder in heißem Wasser). Setzen Sie den vorgefüllten Injektor außerdem nicht direktem Sonnenlicht aus.

2. Der vorgefüllte Injektor darf nicht geschüttelt werden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

3. Entfernen Sie **nicht** die graue Nadelschutzkappe des vorgefüllten Injektors, bevor Sie zu Ihrer Selbstinjektion vorbereitet sind.

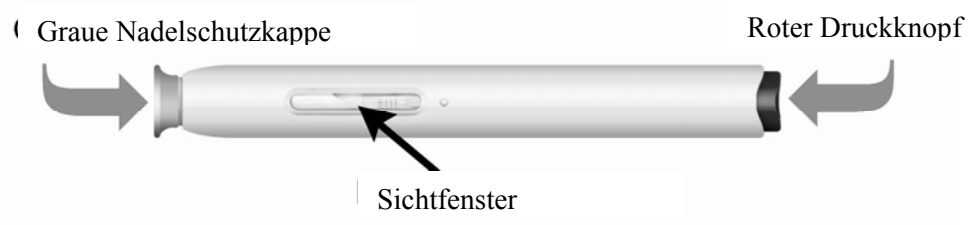
4. Prüfen Sie, ob die angegebene Stärke mit der Stärke übereinstimmt, die Ihnen Ihr Arzt verschrieben hat.

5. Prüfen Sie das Verfalldatum auf dem Etikett des vorgefüllten Injektors (EXP:). Verwenden Sie ihn nicht, wenn der letzte Tag des angegebenen Monats bereits abgelaufen ist.

6. Prüfen Sie das Aussehen von Nespo durch das Sichtfenster. Es muss eine klare, farblose oder leicht perlmuttfarbene Flüssigkeit sein. Wenn die Flüssigkeit trübe ist oder Schwebeteilchen sichtbar sind, dürfen Sie sie nicht benutzen.

7. **Waschen Sie sich gründlich die Hände**.

8. Suchen Sie sich eine passende, gut beleuchtete, saubere Fläche und legen Sie dort alles in Reichweite, was Sie für die Injektion benötigen.



7 a. Auswahl und Vorbereitung der Injektionsstelle

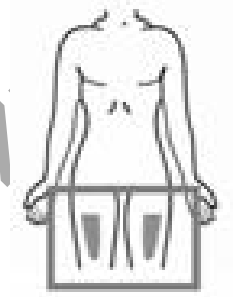
1. Auswahl der Injektionsstelle

Voraussetzung für eine erfolgreiche Injektion ist ein fester Injektionsuntergrund.

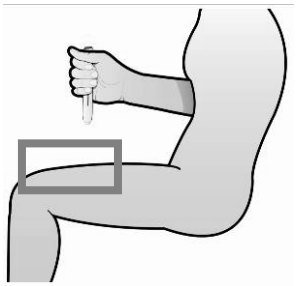
Die empfohlene Stelle für die Injektion mit dem vorgefüllten Injektor ist der obere Oberschenkelbereich.

Wechsel der Injektionsstelle: Sie können die Einstichstelle bei jeder Injektion wechseln, um zu vermeiden, dass die einzelnen Injektionsbereiche wund werden.
Injizieren Sie nicht an Stellen, an denen Ihre Haut empfindlich, verletzt, gerötet oder verhärtet ist. Vermeiden Sie vernarbte Stellen oder Dehnungsstreifen.

2a. Anleitung für die empfohlene Injektionsstelle



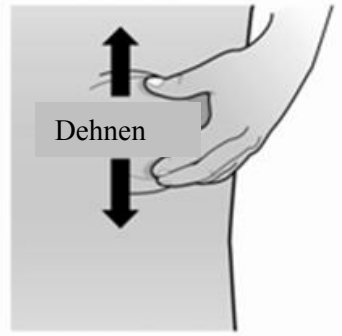
Der **obere Oberschenkelbereich** ist die empfohlene Injektionsstelle.



Arzneimittel nicht länger belassen

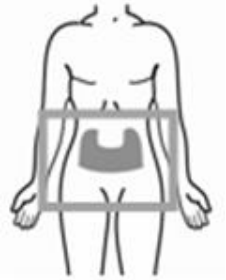
2b. Anleitung für alternative Injektionsstellen

Wenn eine alternative Injektionsstelle verwendet wird, ist es besonders wichtig, genügend Oberflächenspannung an der Injektionsstelle zu erzeugen, um eine erfolgreiche Injektion zu ermöglichen.

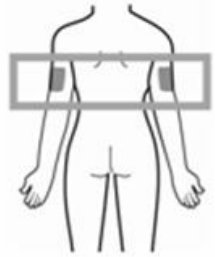


Dehnungstechnik

Stellen Sie sicher, dass die Haut an der Injektionsstelle (“unter und, um den vorgefüllten Injektor herum“) fest und gespannt ist, so dass der Widerstand ausreicht um die Sicherheitshülse zurückzudrücken und den vorgefüllten Injektor zu entriegeln.



Sie können die **Bauchregion** mit Ausnahme des 5 cm Bereiches um den Bauchnabel verwenden. Für den Bauchbereich wird empfohlen, sich auf den Rücken zu legen und die Haut an der Injektionsstelle zu dehnen, um so eine feste und gespannte Oberfläche zu erzeugen.



Die **Oberarmrückseite** kann auch verwendet werden, falls jemand anders die Injektion vornimmt. Für die Oberarmrückseite wird empfohlen, die Haut an der Injektionsstelle zu dehnen, um eine feste und gespannte Injektionsstelle zu erzeugen.

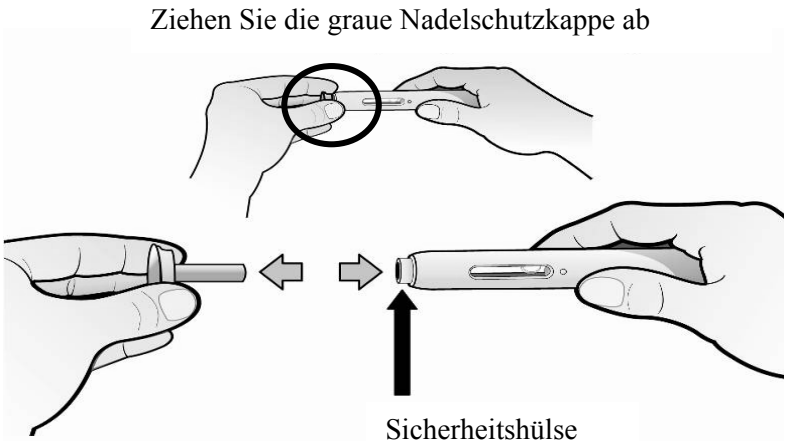
3. Vorbereitung der Injektionsstelle

Zur Vorbereitung der Injektionsstelle, reinigen Sie die Stelle an der Nespo injiziert werden soll mit einem Alkohol-Wischtuch. **Berühren Sie diesen Bereich nicht mehr bevor Sie sich nicht injiziert haben.**

Arzneimittel nicht länger zugelassen

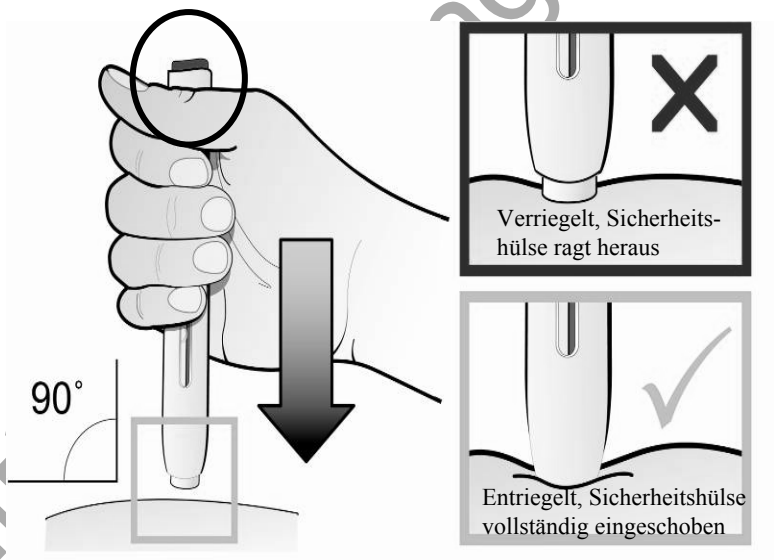
7b. Injektion von Nespo mit dem vorgefüllten Injektor

1. Ziehen Sie die graue Nadelschutzkappe ab.



∅	**Nicht** die graue Nadelschutzkappe drehen
∅	**Versuchen Sie nicht,** die graue Nadelschutzkappe wieder auf den vorgefüllten Injektor zu stecken
✔	**Ziehen** Sie die graue Nadelschutzkappe **gerade** ab

2. Nicht den roten Druckknopf berühren. Drücken Sie den vorgefüllten Injektor auf die Haut, um die Sicherheitshülse zu entriegeln.

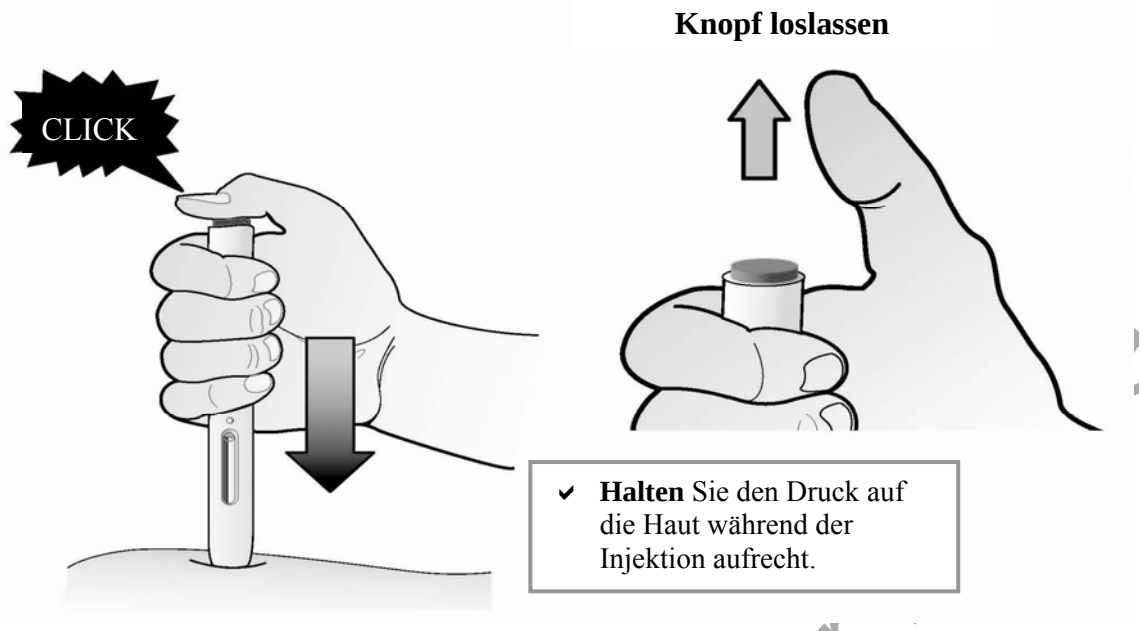


∅	**Betätigen Sie nicht** den roten Druckknopf, bevor die Sicherheitshülse vollständig eingeschoben ist.

✔	**Halten Sie genügend Druck aufrecht,** so dass die Sicherheitshülse eingeschoben bleibt und damit der rote Druckknopf entriegelt ist.
✔	**Halten Sie** den vorgefüllten Injektor im rechten Winkel (90°) auf die Injektionsstelle gedrückt.

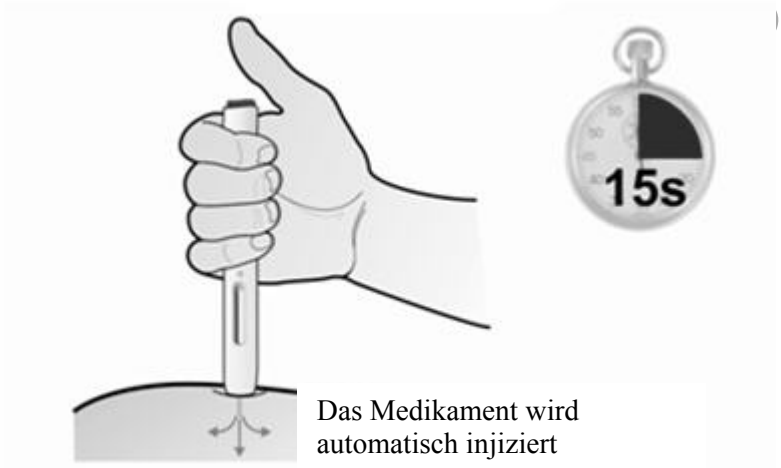
Arzneimittel nur zur ärztlichen Verwendung

3. Kurz den roten Knopf drücken und dann wieder loslassen.



✔ **Halten** Sie den Druck auf die Haut während der Injektion aufrecht.

4. Zählen Sie langsam bis 15 um die Injektion zu beenden.



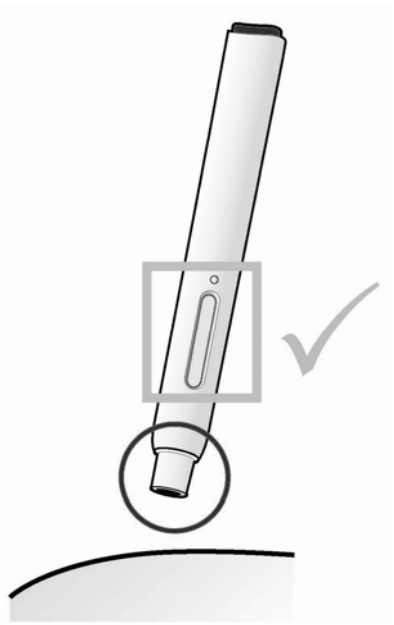
Das Medikament wird automatisch injiziert

∅ Bewegen Sie den vorgefüllten Injektor **nicht** während der Injektion.

✔ **Warten** Sie bis die Injektion beendet ist, bevor Sie aufhören den Injekor auf die Haut gedrückt zu halten.
✔ **Wenn der rote Druckknopf wieder hochkommt, kann es sein, dass Sie ein zweites klicken hören.**

Arzneimittel

5. Überprüfen Sie das Sichtfenster, um sicherzustellen, dass die vollständige Dosis abgegeben wurde.



Die Sicherheitshülse ist nach der Anwendung vorgeschoben

✔ **Überprüfen Sie,** ob sich das Sichtfenster gelb verfärbt hat.

! Sollte sich das Sichtfenster nicht gelb gefärbt haben, so kontaktieren Sie bitte Ihren Arzt, Ihr Krankenpflegepersonal oder Ihren Apotheker.

Wenn Sie einen Blutfleck an der Injektionsstelle bemerken, können Sie diesen mit einem Wattebausch oder einem Papiertuch abtupfen.

Bitte reiben Sie die Injektionsstelle nicht. Falls erforderlich, können Sie die Injektionsstelle mit einem Pflaster abdecken.

Bitte beachten Sie

Sollten Sie Probleme haben, scheuen Sie sich nicht, Ihren Arzt oder Apotheker um Hilfe und Rat zu bitten.

Entsorgung gebrauchter Injektoren

- Der bereits verwendete mit Nespo vorgefüllte Injektor sollte NIEMALS wiederverwendet werden.
- Stecken Sie NIEMALS die graue Nadelschutzkappe wieder auf den vorgefüllten Injektor.
- Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Optional: Zusätzliche separate Einlage:

Vorderseite- Nespo (SureClick): Leitfaden zum Einsatz des vorgefüllten Injektors:

	Nespo – vorgefüllter Injektor (SureClick)- Packungsbeilage beachten			
DEUTSCH	Die **empfohlene** Injektionsstelle ist der obere Oberschenkelbereich.	**Alternative Injektionsstellen** sind die Bauchregion und die Oberarmrückseite.	**Dehnen Sie die Haut** an den alternativen Injektionsstellen Dehnen Die Haut an der Injektionsstelle muss fest und gespannt sein.	Beschreibung der einzelnen Injektionsschritte: siehe Rückseite

Rückseite- Nespo (SureClick):Leitfaden zum Einsatz des vorgefüllten Injektors:

DEUTSCH	(1) Ziehen Sie die graue Nadelschutzkappe ab. ∅ Nicht die graue Nadelschutz-kappe drehen	(2) Betätigen Sie nicht den roten Druckknopf, bevor die Sicherheitshülse vollständig ein-geschoben ist. X Verriegelt ✓ Entriegelt	(3) Kurz den roten Knopf drücken und dann wieder loslassen. Click Weiter auf die Haut gedrückt halten, damit der Injektor entriegelt bleibt.	(4) Zählen Sie langsam bis 15, um die Injektion zu beenden.	(5) Überprüfen Sie das Sichtfenster ✓ Das gelbe Sichtfenster zeigt eine vollständige Injektion an.

Arzneimittel nicht länger zugelassen