

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Aranesp 20, 40, 60, 80, 100, 150, 300 en 500 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde pen (SureClick).

Aranesp 10 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit.

Aranesp 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 130, 150, 300 en 500 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit met automatische naaldbeschermer.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorgevulde pen (SureClick) bevat:

- 20 microgram darbepoetin alfa in 0,5 ml (40 µg/ml).
- 40 microgram darbepoetin alfa in 0,4 ml (100 µg/ml).
- 60 microgram darbepoetin alfa in 0,3 ml (200 µg/ml).
- 80 microgram darbepoetin alfa in 0,4 ml (200 µg/ml).
- 100 microgram darbepoetin alfa in 0,5 ml (200 µg/ml).
- 150 microgram darbepoetin alfa in 0,3 ml (500 µg/ml).
- 300 microgram darbepoetin alfa in 0,6 ml (500 µg/ml).
- 500 microgram darbepoetin alfa in 1 ml (500 µg/ml).

Elke voorgevulde spuit bevat:

- 10 microgram darbepoetin alfa in 0,4 ml (25 µg/ml).

Elke voorgevulde spuit met automatische naaldbeschermer bevat:

- 20 microgram darbepoetin alfa in 0,5 ml (40 µg/ml).
- 30 microgram darbepoetin alfa in 0,3 ml (100 µg/ml).
- 40 microgram darbepoetin alfa in 0,4 ml (100 µg/ml).
- 50 microgram darbepoetin alfa in 0,5 ml (100 µg/ml).
- 60 microgram darbepoetin alfa in 0,3 ml (200 µg/ml).
- 80 microgram darbepoetin alfa in 0,4 ml (200 µg/ml).
- 100 microgram darbepoetin alfa in 0,5 ml (200 µg/ml).
- 130 microgram darbepoetin alfa in 0,65 ml (200 µg/ml).
- 150 microgram darbepoetin alfa in 0,3 ml (500 µg/ml).
- 300 microgram darbepoetin alfa in 0,6 ml (500 µg/ml).
- 500 microgram darbepoetin alfa in 1 ml (500 µg/ml).

Darbepoetin alfa wordt geproduceerd door gentechnologie in ovariumcellen van de Chinese Hamster (CHO-K1).

Hulpstoffen:

- Elke voorgevulde pen/spuit bevat 1,52 mg natrium in 0,4 ml.
- Elke voorgevulde pen/spuit bevat 1,90 mg natrium in 0,5 ml.
- Elke voorgevulde pen/spuit bevat 1,14 mg natrium in 0,3 ml.
- Elke voorgevulde pen/spuit bevat 1,52 mg natrium in 0,4 ml.
- Elke voorgevulde pen/spuit bevat 1,90 mg natrium in 0,5 ml.
- Elke voorgevulde pen/spuit bevat 1,14 mg natrium in 0,3 ml.
- Elke voorgevulde pen/spuit bevat 1,52 mg natrium in 0,4 ml.
- Elke voorgevulde pen/spuit bevat 1,90 mg natrium in 0,5 ml.
- Elke voorgevulde pen/spuit bevat 2,46 mg natrium in 0,65 ml.
- Elke voorgevulde pen/spuit bevat 1,14 mg natrium in 0,3 ml.
- Elke voorgevulde pen/spuit bevat 2,27 mg natrium in 0,6 ml.
- Elke voorgevulde pen/spuit bevat 3,79 mg natrium in 1 ml.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectievloeistof) in een voorgevulde pen (SureClick) of een voorgevulde spuit.

Heldere, kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van symptomatische anemie ten gevolge van chronische nierinsufficiëntie (CNI) bij volwassenen en kinderen (zie rubriek 4.2).

Behandeling van symptomatische anemie bij volwassen kankerpatiënten met non-myeloïde maligniteiten die chemotherapie toegediend krijgen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met Aranesp dient te worden gestart door een arts die is gespecialiseerd in de hierboven vermelde indicatiegebieden.

Dosering

Behandeling van symptomatische anemie bij volwassenen en kinderen met chronische nierinsufficiëntie

De symptomen en gevolgen van anemie kunnen variëren met leeftijd, geslacht, en algemene belasting ten gevolge van ziekte. Een evaluatie van het klinische verloop en de conditie van de individuele patiënt door een arts is noodzakelijk. Aranesp dient subcutaan of intraveneus te worden toegediend om de hemoglobineconcentratie te verhogen tot maximaal 12 g/dl (7,5 mmol/l). Bij patiënten die geen hemodialyse ondergaan, geniet subcutaan gebruik de voorkeur om punctie van perifere venen te vermijden.

Wegens variatie tussen patiënten kunnen bij een patiënt incidentele individuele hemoglobineconcentraties boven en onder de gewenste streefwaarde van de hemoglobineconcentratie worden waargenomen. Variabiliteit in hemoglobineconcentratie dient onder controle gehouden te worden door aanpassing van de dosering, met inachtneming van een hemoglobinstreefwaarde tussen 10 g/dl (6,2 mmol/l) en 12 g/dl (7,5 mmol/l). Een continue hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient te worden vermeden. Richtlijnen voor juiste dosisaanpassing wanneer de hemoglobineconcentratie de 12 g/dl (7,5 mmol/l) overschrijdt, worden hieronder beschreven. Een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) binnen een periode van vier weken dient te worden vermeden. Als dit voorkomt, dient de juiste dosisaanpassing te worden gedaan, zoals beschreven.

De behandeling met Aranesp wordt onderverdeeld in twee fasen: de correctie- en de onderhoudsfase. De richtlijnen worden afzonderlijk vermeld voor volwassenen en kinderen.

Volwassen patiënten met chronische nierinsufficiëntie

Correctiefase:

De aanvangsdosis bij subcutaan of intraveneus gebruik is 0,45 µg/kg lichaamsgewicht, als één enkele injectie éénmaal per week. Aan patiënten, die geen dialyse ondergaan, kan als alternatief een startdosering van 0,75 µg/kg subcutaan worden toegediend als één enkele injectie per twee weken. Bij onvoldoende stijging van de hemoglobineconcentratie (minder dan 1 g/dl (0,6 mmol/l) in vier weken), dient de dosis met ongeveer 25% te worden verhoogd. Dosisverhogingen mogen niet frequenter dan éénmaal per 4 weken doorgevoerd worden.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met ongeveer 25 %. Bij een hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient een dosisverlaging te worden overwogen. Indien de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis met ongeveer 25% te worden verlaagd. Indien na dosisverlaging de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis tijdelijk te worden onthouden, totdat de hemoglobineconcentratie begint te dalen, waarna de therapie opnieuw dient te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis.

De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken gemeten te worden tot stabiele waarden zijn bereikt. Daarna kan de hemoglobineconcentratie met langere intervallen gemeten worden.

Onderhoudsfase:

Tijdens de onderhoudsfase kan de toediening van Aranesp als éénmalige injectie eens per week of eens per twee weken worden voortgezet. Dialysepatiënten die converteren van een toediening met Aranesp eens per week naar een toediening eens per twee weken dienen initieel een dosis te ontvangen die gelijk is aan tweemaal de voorgaande éénwelijkse dosis. Als de streefwaarde voor het hemoglobine met een dosering eens per twee weken is bereikt, kan Aranesp aan patiënten die geen dialyse ondergaan, eens per maand subcutaan worden toegediend in een startdosering die gelijk is aan twee maal de voorgaande dosis die eens per twee weken werd gegeven.

De dosering dient te worden getitreerd zoals vereist om de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

Indien een dosisaanpassing vereist is om de hemoglobineconcentratie op het gewenste niveau te handhaven, wordt aanbevolen de dosis met ongeveer 25% te wijzigen.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met ongeveer 25% afhankelijk van de graad van stijging. Bij een hemoglobineconcentratie van hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient een dosisverlaging te worden overwogen. Indien de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis met ongeveer 25% te worden verlaagd. Indien na dosisverlaging de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis tijdelijk te worden onthouden, totdat de hemoglobineconcentratie begint te dalen, waarna de therapie opnieuw dient te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis.

Patiënten dienen nauwlettend gevolgd te worden, zodat de laagste goedgekeurde dosis Aranesp wordt gebruikt om adequate controle over de symptomen van anemie te bereiken.

Na elke aanpassing van de dosis of van het schema dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden. Tijdens de onderhoudsfase mag de dosis niet frequenter dan eens per twee weken gewijzigd worden.

Bij wijziging van de toedieningsweg dient dezelfde dosis gehandhaafd te worden. De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken te worden gecontroleerd om zo de gewenste dosisaanpassingen te kunnen doorvoeren en de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

Klinische onderzoeken toonden aan dat volwassen patiënten die r-HuEPO één, twee- of driemaal per week toegediend krijgen, kunnen converteren naar Aranesp éénmaal per week of éénmaal per twee weken. De wekelijkse aanvangsdosis van Aranesp ($\mu\text{g}/\text{week}$) kan bepaald worden door de totale wekelijkse dosis van r-HuEPO (IE/week) te delen door 200. De aanvangsdosis van Aranesp per twee weken kan bepaald worden door de totale cumulatieve dosis van r-HuEPO toegediend per twee weken te delen door 200. Vanwege individuele variabiliteit is titratie tot de optimale therapeutische dosis voor de individuele patiënt te verwachten. Bij vervanging van r-HuEPO door Aranesp dient de

hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden, en dient dezelfde toedieningsweg gebruikt te worden.

Pediatrische patiënten met chronische nierinsufficiëntie

De behandeling van kinderen jonger dan 1 jaar werd niet bestudeerd.

Correctiefase:

Bij patiënten ≥ 11 jaar is de aanvangsdosis bij subcutaan of intraveneus gebruik $0,45 \mu\text{g}/\text{kg}$ lichaamsgewicht, als één enkele injectie éénmaal per week. Aan patiënten die geen dialyse ondergaan, kan als alternatief een startdosering van $0,75 \mu\text{g}/\text{kg}$ subcutaan worden toegediend als één enkele injectie per twee weken. Bij onvoldoende stijging van de hemoglobineconcentratie (minder dan $1 \text{ g}/\text{dl}$ ($0,6 \text{ mmol}/\text{l}$) in vier weken), dient de dosis met ongeveer 25% te worden verhoogd. Dosisverhogingen mogen niet frequenter dan éénmaal per 4 weken doorgevoerd worden.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan $2 \text{ g}/\text{dl}$ ($1,25 \text{ mmol}/\text{l}$) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met ongeveer 25 %, afhankelijk van de snelheid van toename. Bij een hemoglobineconcentratie hoger dan $12 \text{ g}/\text{dl}$ ($7,5 \text{ mmol}/\text{l}$) dient een dosisverlaging te worden overwogen. Indien de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis met ongeveer 25% te worden verlaagd. Indien na dosisverlaging de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis tijdelijk te worden onthouden, totdat de hemoglobineconcentratie begint te dalen, waarna de therapie opnieuw dient te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis.

De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken gemeten te worden tot stabiele waarden zijn bereikt. Daarna kan de hemoglobineconcentratie met langere intervallen gemeten worden.

Er bestaan geen richtlijnen over de correctie van hemoglobine bij kinderen van 1 tot 10 jaar oud.

Onderhoudsfase:

Bij kinderen ≥ 11 jaar kan tijdens de onderhoudsfase de toediening van Aranesp als éénmalige injectie eens per week of eens per twee weken worden voortgezet. Dialysepatiënten die converteren van een toediening met Aranesp eens per week naar een toediening eens per twee weken dienen initieel een dosis te ontvangen die gelijk is aan tweemaal de voorgaande éénwekelijkse dosis. Als de streefwaarde voor het hemoglobine met een dosering eens per twee weken is bereikt, kan Aranesp aan patiënten die geen dialyse ondergaan, eens per maand subcutaan worden toegediend in een startdosering die gelijk is aan twee maal de voorafgaande dosis die eens per twee weken werd gegeven.

Klinische gegevens hebben aangetoond dat kinderen die r-HuEPO twee- of driemaal per week toegediend krijgen, kunnen converteren naar Aranesp éénmaal per week, en dat kinderen die r-HuEPO éénmaal per week toegediend krijgen, kunnen converteren naar Aranesp éénmaal per twee weken. De wekelijkse aanvangsdosis van Aranesp bij kinderen ($\mu\text{g}/\text{week}$) kan bepaald worden door de totale wekelijkse dosis van r-HuEPO (IE/week) te delen door 240. De aanvangsdosis bij éénmaal per twee weken dosering van Aranesp bij kinderen ($\mu\text{g}/\text{éénmaal per twee weken}$) kan bepaald worden door de totale cumulatieve dosis per twee weken van r-HuEPO te delen door 240. Vanwege individuele variabiliteit is titratie tot de optimale therapeutische dosis voor de individuele patiënt te verwachten. Bij vervanging van r-HuEPO door Aranesp dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden, en dient dezelfde toedieningsweg gebruikt te worden.

De dosering dient te worden getitreerd zoals vereist om de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

Indien een dosisaanpassing vereist is om de hemoglobineconcentratie op het gewenste niveau te handhaven, wordt aanbevolen de dosis met ongeveer 25% te wijzigen.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met ongeveer 25% afhankelijk van de graad van stijging. Bij een hemoglobineconcentratie van hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient een dosisverlaging te worden overwogen. Indien de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis met ongeveer 25% te worden verlaagd. Indien na dosisverlaging de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis tijdelijk te worden onthouden, totdat de hemoglobineconcentratie begint te dalen, waarna de therapie opnieuw dient te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis.

Patiënten dienen nauwlettend gevolgd te worden, zodat de laagste goedgekeurde dosis Aranesp wordt gebruikt om adequate controle over de symptomen van anemie te bereiken.

Na elke aanpassing van de dosis of van het schema dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden. Tijdens de onderhoudsfase mag de dosis niet frequenter dan eens per twee weken gewijzigd worden.

Bij wijziging van de toedieningsweg dient dezelfde dosis gehandhaafd te worden. De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken te worden gecontroleerd om zo de gewenste dosisaanpassingen te kunnen doorvoeren en de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

Behandeling van symptomatische door chemotherapie geïnduceerde anemie bij patiënten met kanker

Aranesp dient via de subcutane toedieningsweg te worden toegediend aan patiënten met anemie (bijv. hemoglobineconcentratie ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) om de hemoglobineconcentratie te verhogen tot maximaal 12 g/dl (7,5 mmol/l). De symptomen en gevolgen van anemie kunnen variëren met leeftijd, geslacht, en algemene belasting ten gevolge van de ziekte. Een evaluatie van het klinische verloop en de conditie van de individuele patiënt door een arts is noodzakelijk.

Wegens variaties tussen patiënten kunnen bij een patiënt incidentele individuele hemoglobineconcentraties boven en onder de gewenste streefwaarde van de hemoglobineconcentratie worden waargenomen. Variabiliteit in hemoglobineconcentratie dient onder controle gehouden te worden door aanpassing van de dosering, met inachtneming van een hemoglobinstreefwaarde tussen 10 g/dl (6,2 mmol/l) en 12 g/dl (7,5 mmol/l). Een continue hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient te worden vermeden. Richtlijnen voor juiste dosisaanpassing wanneer de hemoglobineconcentratie de 12 g/dl (7,5 mmol/l) overschrijdt, worden hieronder beschreven.

De aanbevolen aanvangsdosering is 500 μg (6,75 $\mu\text{g}/\text{kg}$) toegediend eens per drie weken of eens per week een dosis van 2,25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ lichaamsgewicht. Indien de klinische respons van de patiënt (vermoeidheid, stabilisering van de hemoglobineconcentratie) onvoldoende is na negen weken, is het mogelijk dat verdere therapie niet effectief is.

De therapie dient ongeveer 4 weken na de chemotherapie te worden beëindigd.

Wanneer het therapeutische doel voor een individuele patiënt bereikt is, dient de dosis met 25 tot 50% te worden verlaagd zodat de laagste goedgekeurde dosis Aranesp wordt gebruikt om een hemoglobineconcentratie te behouden waarbij de symptomen van anemie onder controle blijven. Dosistitratie tussen 500 μg , 300 μg en 150 μg dient te worden overwogen.

Patiënten dienen nauwlettend te worden gevolgd. Indien de hemoglobineconcentratie 12 g/dl (7,5 mmol/l) overschrijdt, dient de dosis met 25 tot 50% te worden verlaagd. Behandeling met Aranesp dient tijdelijk te worden onderbroken als de hemoglobineconcentratie 13 g/dl (8,1 mmol/l) overschrijdt. De behandeling dient opnieuw te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis nadat de hemoglobineconcentratie is gedaald tot 12 g/dl (7,5 mmol/l) of lager.

Wanneer de stijging van de hemoglobineconcentratie groter is dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) binnen 4 weken, dient de dosis met 25 tot 50% te worden verlaagd.

Wijze van toediening

Aranesp in een voorgevulde pen is alleen voor subcutane toediening. Wissel de injectieplaatsen af om ongemak op de injectieplaats te vermijden.

Aranesp voorgevulde spuit wordt subcutaan of intraveneus toegediend, zoals beschreven in de dosering. Wissel de injectieplaatsen af en injecteer langzaam om ongemak op de injectieplaats te vermijden.

Aranesp wordt gebruiksklaar afgeleverd in een voorgevulde pen of voorgevulde spuit. De speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen worden vermeld in rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor darbepoetin alfa, r-HuEPO of voor één van de hulpstoffen.

Slecht gecontroleerde hypertensie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen

Om de traceerbaarheid van erythropoëse-stimulerende agentia (ESA's) te verbeteren, dient de merknaam van de toegediende ESA duidelijk geregistreerd (of vermeld) te worden in het patiëntendossier.

De bloeddruk dient te worden gecontroleerd bij alle patiënten, vooral bij aanvang van de behandeling met Aranesp. Indien met behulp van geschikte maatregelen de bloeddruk moeilijk onder controle te krijgen is, mag de hemoglobineconcentratie worden verminderd door het verlagen of uitstellen van de dosis Aranesp (zie rubriek 4.2). Gevallen van ernstige hypertensie, met optreden van hypertensieve crisis, hypertensieve encefalopathie en toevallen, zijn waargenomen bij CNI-patiënten behandeld met Aranesp.

Om een effectieve erythropoëse te verzekeren, dient de ijzerstatus geëvalueerd te worden bij alle patiënten voor en tijdens de behandeling en kan supplementaire ijzertherapie noodzakelijk zijn.

Indien de patiënt niet reageert op een behandeling met Aranesp, dient naar causale factoren te worden gezocht. Tekort aan ijzer, foliumzuur of vitamine B12 vermindert de werkzaamheid van ESA's en dient dan ook te worden gecorrigeerd. Bijkomende infecties, inflammatoire of traumatische episodes, occult bloedverlies, hemolyse, ernstige aluminiumintoxicatie, onderliggende hematologische aandoeningen of beenmergfibrose kunnen de erythropoëtische respons verstoren. Het aantal reticulocyten dient onderdeel te zijn van de evaluatie. Indien de typische oorzaken van een non-respons werden uitgesloten en de patiënt een reticulocytopenie heeft, dient een beenmergonderzoek te worden overwogen. Als het beenmerg consistent is met erythrocytaire aplasie (PRCA), dient te worden getest op de aanwezigheid van anti-erythropoëtine antilichamen.

Erythrocytaire aplasie (PRCA) veroorzaakt door neutraliserende anti-erythropoëtine antilichamen is gerapporteerd in samenhang met ESA's, inclusief Aranesp. Dit werd voornamelijk gerapporteerd bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie die subcutaan werden behandeld. Aangetoond is dat deze antilichamen kruisreacties vertonen met alle erythropoëtische eiwitten. Patiënten bij wie vermoed wordt of bevestigd is dat zij neutraliserende antilichamen hebben ten gevolge van de erythropoëtine dienen niet op Aranesp te worden overgezet (zie rubriek 4.8).

Een paradoxale daling in hemoglobine en ontwikkeling van ernstige anemie gepaard gaande met een laag aantal reticulocyten dient aanleiding te zijn de behandeling met epoëtine te staken en een test uit te voeren om antilichamen tegen erythropoëtine op te sporen. Er zijn gevallen gemeld bij patiënten met hepatitis C die werden behandeld met interferon en ribavirine bij gelijktijdig gebruik van epoëtines. Epoëtines zijn niet goedgekeurd als behandeling van anemie geassocieerd met hepatitis C.

Actieve leveraandoening was een exclusie criterium in alle onderzoeken met Aranesp, waardoor er geen gegevens beschikbaar zijn van patiënten met gestoorde leverfunctie. Aangezien de lever als de voornaamste eliminatieweg van darbepoetin alfa en r-HuEPO beschouwd wordt, dient Aranesp met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een leveraandoening.

Voorzichtigheid is ook geboden indien Aranesp gebruikt wordt bij patiënten met sikkelcelanemie.

Misbruik van Aranesp bij gezonde personen kan leiden tot een excessieve toename van de hematocriet. Dit kan samengaan met levensbedreigende cardiovasculaire complicaties.

De naaldbeschermer van de voorgevulde pen of voorgevulde spuit bevat droog natuurlijk rubber (een derivaat van latex), dat allergische reacties kan veroorzaken.

Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie dient de hemoglobineconcentratie in de onderhoudsfase de bovenste limiet van de streefwaarde van de hemoglobineconcentratie, zoals aanbevolen in rubriek 4.2, niet te overschrijden. Tijdens klinische onderzoeken werd een verhoogd risico op overlijden, ernstige cardiovasculaire of cerebrovasculaire voorvallen waaronder beroerte, en trombose ter hoogte van de veneuze toegangsweg waargenomen wanneer ESA's werden toegediend met streefwaarden van de hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Wanneer de hemoglobineconcentratie wordt verhoogd tot boven de waarde die nodig is om de symptomen van anemie onder controle te houden en een bloedtransfusie te voorkomen, hebben gecontroleerde klinische onderzoeken geen significante voordelen aangetoond die toe te schrijven zijn aan de toediening van epoëtines.

Voorzichtigheid is geboden indien Aranesp gebruikt wordt bij patiënten met epilepsie. Convulsies zijn gerapporteerd bij patiënten die Aranesp kregen.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis. Dit is in wezen natriumvrij.

Patiënten met chronische nierinsufficiëntie

Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie dient de hemoglobineconcentratie in de onderhoudsfase de bovenste limiet van de streefwaarde van de hemoglobineconcentratie, zoals aanbevolen in rubriek 4.2, niet te overschrijden. Tijdens klinische onderzoeken werd een verhoogd risico op overlijden, ernstige cardiovasculaire of cerebrovasculaire voorvallen waaronder een beroerte, en trombose ter hoogte van de veneuze toegangsweg waargenomen wanneer ESA's werden toegediend met streefwaarden van de hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Gecontroleerde klinische onderzoeken hebben geen significante voordelen aangetoond die toe te schrijven zijn aan de toediening van epoëtines wanneer de hemoglobineconcentratie wordt verhoogd tot boven de waarde die nodig is om de symptomen van anemie onder controle te houden en een bloedtransfusie te voorkomen.

IJzersuppletie is aanbevolen bij alle patiënten met een serumferritinespiegel beneden 100 µg/l of een transferrinesaturatie beneden 20%.

De kaliumspiegels dienen regelmatig te worden gecontroleerd tijdens de behandeling met Aranesp. Een stijging van de kaliumspiegels werd gerapporteerd bij een aantal patiënten die Aranesp kregen, hoewel er geen causaal verband werd aangetoond. Indien een gestegen of stijgende kaliumspiegel

wordt waargenomen, dient men te overwegen om de toediening van Aranesp stop te zetten tot de spiegels genormaliseerd zijn.

Patiënten met kanker

Effect op tumorgroei

Erytropoëtine is een groeifactor die hoofdzakelijk de productie van rode bloedcellen stimuleert. Erytropoëtine-receptoren kunnen tot expressie komen op het oppervlak van diverse soorten tumorcellen. Zoals bij alle groeifactoren bestaat de zorg dat epoëtines de groei van tumoren zou kunnen stimuleren. Tijdens enkele gecontroleerde onderzoeken is niet aangetoond dat epoëtines de algehele overlevingskans verbeteren of het risico op tumorprogressie bij patiënten met anemie die in verband wordt gebracht met kanker verminderen.

Tijdens gecontroleerde klinische onderzoeken heeft het gebruik van Aranesp en andere ESA's aangetoond:

- een verkorte tijd tot tumorprogressie bij patiënten met gevorderde hoofd- en halskanker die radiotherapie ondergaan wanneer het middel wordt toegediend met als doel een hemoglobineconcentratie hoger dan 14 g/dl (8,7 mmol/l) te bereiken. ESA's zijn niet geïndiceerd voor gebruik in deze patiëntengroep.
- een verkorte algehele overlevingstijd en toename van mortaliteit toegeschreven aan ziekteprogressie na 4 maanden bij patiënten met gemetastaseerde borstkanker die chemotherapie ontvangen, wanneer het middel wordt toegediend met als doel een hemoglobineconcentratie van 12 -14 g/dl (7,5 – 8,7 mmol/l) te bereiken.
- een verhoogd risico op overlijden wanneer het middel wordt toegediend om een hemoglobineconcentratie van 12 g/dl (7,5 mmol/l) te bereiken bij patiënten met actieve maligniteit die chemotherapie noch radiotherapie ontvangen. ESA's zijn niet geïndiceerd voor gebruik in deze patiëntengroep.

Gezien het bovenstaande, dient in sommige klinische situaties een bloedtransfusie de voorkeur te genieten voor de behandeling van anemie bij kankerpatiënten. De beslissing om te behandelen met recombinante erytropoëtines dient gebaseerd te zijn op een afweging van de voordelen tegenover de risico's in overleg met de patiënt en dient rekening te houden met de specifieke klinische context. De elementen die in deze evaluatie moeten worden overwogen, dienen het type en het stadium van de tumor, de graad van bloedarmoede, de levensverwachting, de omgeving waarin de patiënt wordt behandeld en de voorkeur van de patiënt (zie rubriek 5.1) te omvatten.

Als bij patiënten met solide tumoren of lymphoproliferatieve maligniteiten het hemoglobinegehalte boven de 12 g/dl (7,5 mmol/l) komt, dient de doseringsaanpassing zoals beschreven in rubriek 4.2 nauwkeurig te worden gevolgd om het potentiële risico op trombo-embolische voorvallen te minimaliseren. Het aantal bloedplaatjes en het hemoglobinegehalte dienen eveneens regelmatig te worden gecontroleerd.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De tot op heden verkregen klinische resultaten wijzen niet op enige interactie van darbepoetin alfa met andere stoffen. Echter, er bestaat een mogelijkheid op een interactie met stoffen die in hoge mate worden gebonden aan rode bloedcellen bijvoorbeeld cyclosporine, tacrolimus. Indien Aranesp samen gegeven wordt met een van deze behandelingen, dienen de bloedspiegels van deze stoffen gecontroleerd te worden en dient de dosering aangepast te worden wanneer de hemoglobineconcentratie stijgt.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen adequate en goed gecontroleerde onderzoeken met Aranesp bij zwangere vrouwen gedaan.

Dieronderzoeken wijzen niet op directe schadelijke effecten met betrekking tot de zwangerschap, de embryonale/foetale ontwikkeling, de bevalling of de postnatale ontwikkeling. Er is geen verandering in vruchtbaarheid aangetoond.

Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven aan zwangere vrouwen.

Het is niet bekend of Aranesp in de moedermelk wordt uitgescheiden. Risico voor zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Aranesp moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vrouwen die zwanger worden tijdens de behandeling met Aranesp, wordt aangeraden deel te nemen aan het zwangerschapsbewakingsprogramma van Amgen. Contactgegevens vindt u in rubriek 6 van de Bijsluiter – Informatie voor gebruikers.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Aranesp heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

a) Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Vastgestelde bijwerkingen in verband met Aranesp zijn hypertensie, CVA (cerebrovasculair accident), trombo-embolische voorvallen, convulsies, allergische reacties, huiduitslag/erytheem en erythrocytaire aplasie (PRCA); zie rubriek 4.4.

In onderzoeken waarin Aranesp via een subcutane injectie werd toegediend, is pijn op de injectieplaats gerapporteerd in relatie tot de behandeling. Het ongemak op de injectieplaats was in het algemeen mild en voorbijgaand van aard, en trad voornamelijk op na de eerste injectie.

b) Getabelleerde lijst van bijwerkingen

De incidentie van bijwerkingen staat hieronder vermeld per systeem/orgaanklasse en gerangschikt op frequentie. Frequenties zijn gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

In verband met de verschillende bijwerkingenprofielen bij deze populaties worden de gegevens voor patiënten met CNI en patiënten met kanker afzonderlijk gepresenteerd.

Patiënten met chronische nierinsufficiëntie

Gegevens afkomstig van gecontroleerde onderzoeken hadden betrekking op 1357 patiënten, 766 die Aranesp kregen en 591 patiënten die r-HuEPO kregen. In de Aranesp groep onderging 83% dialyse en 17% onderging geen dialyse. In een aanvullend klinisch onderzoek (TREAT, zie rubriek 5.1) werd CVA als bijwerking vastgesteld.

De incidentie van bijwerkingen in gecontroleerde klinische onderzoeken en uit postmarketing ervaring is:

MedDRA systeem/orgaanklasse	Incidentie	Bijwerking
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Niet bekend*	Erythrocytaire aplasie
Immuunsysteemaandoeningen	Zeer vaak*	Overgevoeligheid
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	CVA
	Soms*	Convulsies
Hartaandoeningen	Zeer vaak	Hypertensie
Bloedvataandoeningen	Soms	Trombo-embolische voorvallen
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Huiduitslag, erytheem
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Pijn op de injectieplaats

*zie rubriek c

Patiënten met kanker

Bijwerkingen werden bepaald gebaseerd op de samengevoegde data van zeven gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken met Aranesp met in totaal 2112 patiënten (Aranesp 1200, placebo 912). Patiënten met solide tumoren (b.v. van long, borst, colon of ovarium) en lymfoïde maligniteiten (b.v. lymfoom, multiple myeloom) hebben deelgenomen aan deze klinische onderzoeken.

De incidentie van bijwerkingen in gecontroleerde klinische onderzoeken en uit postmarketing ervaring is:

MedDRA systeem/orgaanklasse	Incidentie	Bijwerking
Immuunsysteemaandoeningen	Zeer vaak*	Overgevoeligheid
Zenuwstelselaandoeningen	Soms*	Convulsies
Hartaandoeningen	Vaak*	Hypertensie
Bloedvataandoeningen	Vaak	Trombo-embolische voorvallen, waaronder longembolie
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Huiduitslag, erytheem
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Oedeem
	Vaak	Pijn op de injectieplaats

*zie rubriek c

c) Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Patiënten met chronische nierinsufficiëntie

CVA werd in TREAT gerapporteerd als vaak voorkomend bij patiënten met CNI (zie rubriek 5.1).

In geïsoleerde gevallen is in relatie met behandeling met Aranesp hoofdzakelijk bij subcutaan behandelde patiënten met CNI door neutraliserende anti-erytropoëtineantilichamen gemedieerde erythrocytaire aplasie (PRCA) gerapporteerd. Als PRCA wordt vastgesteld, moet de behandeling met Aranesp worden gestaakt en mag de patiënt niet worden overgezet op een ander recombinant erytropoëtisch eiwit (zie rubriek 4.4).

Op basis van gegevens uit klinische onderzoeken werd de frequentie van alle overgevoeligheidsreacties bij patiënten met CNI geschat op zeer vaak. In verband met darbepoetin alfa zijn ernstige overgevoeligheidsreacties gerapporteerd, waaronder anafylactische reactie, angio-oedeem, allergisch bronchospasme, huiduitslag en urticaria.

Bij patiënten die darbepoetin alfa kregen, zijn convulsies gerapporteerd (zie rubriek 4.4). Op basis van gegevens uit klinische onderzoeken werd de frequentie bij patiënten met CNI geschat op soms.

Patiënten met kanker

Nadat het geneesmiddel in de handel is gebracht, is bij patiënten met kanker hypertensie waargenomen (zie rubriek 4.4). Op basis van gegevens uit klinische onderzoeken wordt de frequentie bij patiënten met kanker geschat op vaak, evenals in de placebogroepen.

Nadat het geneesmiddel in de handel is gebracht, zijn bij patiënten met kanker overgevoeligheidsreacties waargenomen. Op basis van gegevens uit klinische onderzoeken wordt de frequentie van alle overgevoeligheidsreacties bij patiënten met kanker geschat op zeer vaak, evenals in de placebogroepen. Er zijn meldingen van ernstige overgevoeligheidsreacties gerelateerd aan darbepoetin alfa, waaronder anafylactische reactie, angio-oedeem, allergisch bronchospasme, huiduitslag en urticaria.

Nadat het geneesmiddel in de handel is gebracht, zijn convulsies gerapporteerd bij patiënten die darbepoetin alfa kregen (zie rubriek 4.4). Op basis van gegevens uit klinische onderzoeken wordt de frequentie bij patiënten met kanker geschat op soms. In de placebogroepen kwamen convulsies vaak voor.

Pediatrische patiënten met chronische nierinsufficiëntie

Er zijn beperkte gegevens met betrekking tot de veiligheid van Aranesp bij kinderen.

De veiligheid van Aranesp is geëvalueerd in een klinisch onderzoek met pediatrische patiënten met CNI (leeftijd 1 tot 18 jaar) die wel of niet werden gedialyseerd en stabiel waren op epoetin alfa, en vervolgens ter handhaving van hun hemoglobineconcentratie werden overgezet op Aranesp. Vergeleken met de eerder bij volwassen patiënten gerapporteerde bijwerkingen werden bij pediatrische patiënten geen extra bijwerkingen vastgesteld.

4.9 Overdosering

De maximale hoeveelheid Aranesp die in enkelvoudige of meervoudige doses veilig kan worden toegediend, is niet vastgesteld. Behandeling met Aranesp kan resulteren in polycytemie als het hemoglobine niet zorgvuldig wordt gecontroleerd en de dosis niet dienovereenkomstig wordt bijgesteld. Na overdosering van Aranesp zijn gevallen van ernstige hypertensie waargenomen (zie rubriek 4.4).

In geval van polycytemie dient Aranesp tijdelijk achterwege te worden gelaten (zie rubriek 4.2). Indien klinisch aangewezen mag flebotomie worden uitgevoerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Preparaten tegen anemie, andere preparaten tegen anemie. ATC-code: B03XA02.

Humaan erythropoëtine is een endogeen glycoproteïne hormoon en de belangrijkste regulator van de erythropoëse via een specifieke interactie met de erythropoëtinerceptor op de erytroïde voorlopercellen in het beenmerg. Erythropoëtine wordt overwegend geproduceerd in en gereguleerd door de nieren onder invloed van veranderingen in de weefseloxygenatie. Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie is de productie van endogeen erythropoëtine verminderd en de primaire oorzaak van de anemie is toe te schrijven aan een tekort aan erythropoëtine. Bij patiënten met kanker die chemotherapie toegediend kregen is de etiologie van anemie multifactorieel. Een tekort aan erythropoëtine en een afgenomen respons van erytroïde voorlopercellen op endogeen erythropoëtine dragen beide significant bij tot de anemie van deze patiënten.

Darbepoetin alfa stimuleert de erythropoëse via hetzelfde mechanisme als het endogene hormoon. D. Darbepoetin alfa heeft vijf N-gebonden koolhydraatketens, terwijl het endogene hormoon en recombinant humaan erythropoëtine (r-HuEPO) er drie hebben. De toegevoegde koolhydraatresidu's zijn moleculair niet verschillend van deze op het endogene hormoon. Door het hogere koolhydraatgehalte heeft darbepoetin alfa een langere eliminatiehalfwaardetijd dan r-HuEPO resulterend in een grotere *in vivo* activiteit. Ondanks deze moleculaire wijzigingen, behoudt darbepoetin alfa een zeer hoge specificiteit voor de erythropoëtinerceptor.

Patiënten met chronische nierinsufficiëntie

In twee klinische onderzoeken werden bij patiënten met CNI grotere risico's op overlijden en ernstige cardiovasculaire gebeurtenissen waargenomen wanneer ESA's toegediend werden om hogere versus lagere hemoglobinewaarden te verkrijgen (13,5 g/dl (8,4 mmol/l) versus 11,3 g/dl (7,1 mmol/l); 14 g/dl (8,7 mmol/l) versus 10 g/dl (6,2 mmol/l)).

In een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek (TREAT) onder 4.038 CNI-patiënten die geen dialyse ondergingen, met type 2 diabetes en een hemoglobineconcentratie ≤ 11 g/dl (6,8 mmol/l), kregen de patiënten hetzij behandeling met darbepoetin alfa om een hemoglobineconcentratie te bereiken van 13 g/dl (8,1 mmol/l), hetzij behandeling met placebo (met darbepoetin alfa als rescue medicatie bij een hemoglobineconcentratie lager dan 9 g/dl (5,6 mmol/l)). Het onderzoek bereikte geen van de primaire eindpunten, het aantonen van een vermindering van het risico op mortaliteit door alle oorzaken of cardiovasculaire morbiditeit (darbepoetin alfa vs placebo; HR 1,05; 95% CI (0,94; 1,17)), of mortaliteit door alle oorzaken of nierziekte in het eindstadium (ESRD) (darbepoetin alfa vs placebo; HR 1,06; 95% CI (0,95; 1,19)). Analyse van de afzonderlijke componenten van de gecombineerde eindpunten toonde de volgende HR (95% CI): overlijden 1,05 (0,92; 1,21), congestief hartfalen (CHF) 0,89 (0,74; 1,08), myocardiinfarct (MI) 0,96 (0,75; 1,23), beroerte 1,92 (1,38; 2,68), ziekenhuisopname voor myocardischemie 0,84 (0,55; 1,27), ESRD 1,02 (0,87; 1,18).

Patiënten met kanker die chemotherapie toegediend krijgen

In een prospectieve, gerandomiseerde dubbelblinde, placebo gecontroleerd onderzoek uitgevoerd bij 314 patiënten met longkanker die platinum bevattende chemotherapie toegediend kregen, was er een significante afname van de noodzaak tot transfusie ($p < 0,001$).

Klinische onderzoeken hebben aangetoond dat de effectiviteit van darbepoetin alfa vergelijkbaar is, wanneer toegediend als een enkele injectie eens per 3 weken, eens per 2 weken of eens per week, zonder een toename in de absolute dosisbehoefte.

De veiligheid en effectiviteit van toediening van Aranesp eens per drie weken om de noodzaak van rode bloedceltransfusies te verminderen bij patiënten die chemotherapie toegediend krijgen, werd onderzocht in een gerandomiseerd, dubbelblinde, multinationalaal onderzoek. Dit onderzoek werd uitgevoerd bij 705 anemische patiënten met niet-myeloïde maligniteiten die multi-cyclische chemotherapie toegediend kregen. De patiënten werden gerandomiseerd om ofwel Aranesp 500 µg eens per drie weken ofwel Aranesp 2,25 µg/kg eens per week toegediend te krijgen. In beide groepen werd de dosis met 40% verminderd ten opzichte van de voorgaande dosis (bijv. tot 300 µg in de groep

met toediening eens per drie weken en tot 1,35 µg/kg in de groep met toediening eens per week) wanneer de hemoglobineconcentratie met meer dan 1 g/dl (0,6 mmol/l) binnen een periode van 14 dagen steeg. In de groep met een toediening van eens per drie weken vereisten 72% van de patiënten een dosisverlaging. In de groep met een toediening van eens per week vereisten 75% van de patiënten een dosisverlaging. Dit onderzoek staft dat toediening van 500 µg eens per drie weken vergelijkbaar is met toediening eens per week wat betreft de incidentie van patiënten die minstens één rode bloedceltransfusie van week 5 tot het einde van de behandelingsfase toegediend kregen.

In een prospectieve, gerandomiseerde dubbelblinde, placebo gecontroleerd onderzoek uitgevoerd bij 344 anemische patiënten met lymfoproliferatieve maligniteiten die chemotherapie toegediend kregen, was er een significante afname van de noodzaak tot transfusie en een verbetering van de hemoglobinerespons ($p < 0,001$). Verbetering van vermoeidheid zoals gemeten via de “functional assessment of cancer therapy-fatigue” (FACT-fatigue) schaal werd eveneens waargenomen.

Erytropoëtine is een groeifactor die hoofdzakelijk de productie van rode bloedcellen stimuleert. Erytropoëtine-receptoren kunnen tot expressie komen op het oppervlak van diverse soorten tumorcellen.

Overleving en tumorprogressie zijn tijdens vijf grote gecontroleerde onderzoeken waarbij in totaal 2833 patiënten betrokken waren, onderzocht. Het betreft vier dubbelblinde placebogecontroleerde onderzoeken en één open-label onderzoek. Twee van de onderzoeken includeerden patiënten die met chemotherapie werden behandeld. Tijdens twee onderzoeken was de streefwaarde van de hemoglobineconcentratie > 13 g/dl (8,1 mmol/l); tijdens de drie andere onderzoeken was deze 12-14 g/dl (7,5 – 8,7 mmol/l). Tijdens het open-label onderzoek kon geen verschil worden vastgesteld in algehele overleving tussen patiënten behandeld met recombinant humaan erytropoëtine en de controlegroep. Tijdens de vier placebogecontroleerde onderzoeken varieerden de gevarenratio's voor algehele overleving tussen 1,25 en 2,47 in het voordeel van de controlegroep. Deze onderzoeken hebben een consistent onverklaarbare statistisch significante toename van mortaliteit aangetoond bij patiënten met anemie geassocieerd met verschillende veel voorkomende kankertypes die recombinant humaan erytropoëtine kregen, vergeleken met de controlegroep. Het algehele effect op overleving tijdens de onderzoeken kon niet voldoende worden verklaard door verschillen in de incidentie van trombose en hieraan gerelateerde complicaties tussen patiënten die recombinant humaan erytropoëtine kregen en de controlegroep.

Tevens is een systematische analyse uitgevoerd waarbij meer dan 9000 kankerpatiënten deelnamen aan 57 klinische onderzoeken. Meta-analyses van algehele overlevingsdata toonden een schatting van de gevarenratio van 1,08 in het voordeel van de controlegroep aan (95% CI: 0,99; 1,18; 42 onderzoeken en 8167 patiënten).

Bij patiënten behandeld met recombinant humaan erytropoëtine werd een verhoogd relatief risico op trombo-embolische voorvallen (RR 1,67; 95% CI: 1,35; 2,06; 35 onderzoeken en 6769 patiënten) waargenomen. Er is daarom consistent bewijsmateriaal dat suggereert dat bij behandeling van kankerpatiënten met recombinant humaan erytropoëtine significante schadelijke effecten kunnen optreden. De mate waarin deze resultaten van toepassing zijn op het toedienen van recombinant erytropoëtine aan patiënten met kanker die worden behandeld met chemotherapie, om hemoglobineconcentraties van minder dan 13 g/dl (8,1 mmol/l) te bereiken, is onduidelijk omdat in de bekeken data weinig patiënten met deze kenmerken geïnccludeerd waren.

Er is ook een analyse op patiënten-niveau uitgevoerd waarin meer dan 13900 kankerpatiënten ingesloten zijn (chemotherapie, radiotherapie, chemo-radiotherapie, of geen therapie) die hebben deelgenomen aan 53 gecontroleerde klinische onderzoeken. In deze onderzoeken waren verschillende epoëtines betrokken. Een meta-analyse van algehele overlevingsdata toonde een schatting van de gevarenratio van 1,06 in het voordeel van de controlegroep (95% CI: 1,00; 1,12; 53 onderzoeken en 13933 patiënten). Voor kankerpatiënten die met chemotherapie behandeld werden, was de gevarenratio voor algehele overleving 1,04 (95% CI: 0,97; 1,11; 38 onderzoeken en 10441 patiënten).

Meta-analyses lieten tevens consistent een significant verhoogd relatief risico zien op trombo-embolische voorvallen bij kankerpatiënten die werden behandeld met recombinant humaan erytropoëetine (zie rubriek 4.4).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Door het hogere koolhydraatgehalte blijft de concentratie in het bloed van darbepoetin alfa langer boven de minimale concentratie nodig om de erytropoëse te stimuleren, in vergelijking met de equivalente molaire dosis van r-HuEPO. Darbepoetin alfa kan daardoor minder frequent toegediend worden om dezelfde biologische respons te bereiken.

Patiënten met chronische nierinsufficiëntie

De farmacokinetiek van darbepoetin alfa werd klinisch bestudeerd bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie na intraveneuze en na subcutane toediening. De eliminatiehalfwaardetijd van darbepoetin alfa is 21 uur (Standaarddeviatie (SD) 7,5) bij intraveneuze toediening. De klaring van darbepoetin alfa is 1,9 ml/uur/kg (SD 0,56) en het distributievolume (Vd) is ongeveer gelijk aan het plasmavolume (50 ml/kg). De biologische beschikbaarheid is 37% bij subcutane toediening. Na subcutane toediening over een doseringsgebied van 0,6 tot 2,1 µg/kg eens per maand was de eliminatiehalfwaardetijd 73 uur (SD 24). De langere eliminatiehalfwaardetijd van darbepoetin alfa bij subcutane toediening vergeleken met deze bij intraveneuze toediening is toe te schrijven aan subcutane absorptie kinetiek. In klinische onderzoeken werd een minimale accumulatie waargenomen bij beide toedieningswegen. In preklinische onderzoeken bleek dat de renale klaring minimaal is (tot 2% van de totale klaring) en geen invloed heeft op de serumhalfwaardetijd.

Gegevens van 809 patiënten, die Aranesp toegediend hebben gekregen in Europese klinische onderzoeken, werden geanalyseerd om de dosis vast te stellen nodig om de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden. Er werd geen verschil waargenomen tussen intraveneuze en subcutane wekelijks toegediende dosis.

De farmacokinetiek van darbepoetin alfa werd bestudeerd bij kinderen (3 tot 16 jaar) met chronische nierinsufficiëntie die al dan niet dialyse ondergingen. Het farmacokinetische profiel werd bepaald voor periodes van monsterafname tot 1 week (168 uur) na een enkelvoudige subcutane of intraveneuze dosis. Uit een vergelijking met de farmacokinetische gegevens van volwassenen met chronische nierinsufficiëntie over eenzelfde periode van monsterafname is gebleken dat de farmacokinetiek van darbepoetin alfa vergelijkbaar is tussen kinderen en volwassenen. Na intraveneuze toediening werd tussen kinderen en volwassenen een verschil in oppervlakte onder de curve van tijdstip 0 tot oneindig (AUC[0-∞]) van ongeveer 25% vastgesteld. Dit verschil was echter kleiner dan het tweevoudige bereik van AUC[0-∞] dat bepaald werd bij kinderen. Na subcutane toediening was de AUC(0-∞) vergelijkbaar bij volwassenen en kinderen. Ook de halfwaardetijd zowel na intraveneuze als na subcutane toediening was vergelijkbaar tussen volwassenen en kinderen met chronische nierinsufficiëntie.

Patiënten met kanker die chemotherapie toegediend krijgen

Na subcutane toediening van 2,25 µg/kg darbepoetin alfa aan volwassen patiënten met kanker, werd gemiddeld na een tijd van 91 uur (SD 19,7) een gemiddelde piekconcentratie bereikt van 10,6 ng/ml (SD 5,9). Deze parameters waren dosislineair over een breed doseringsgebied (0,5 tot 8 µg/kg éénmaal per week en 3 tot 9 µg/kg éénmaal per 2 weken). De farmacokinetische parameters veranderden niet bij veelvoudige toediening gedurende 12 weken (dosering elke week of elke 2 weken). Naarmate de steady state werd genaderd was er een verwachte, matige (< 2 maal) stijging van de serumconcentratie doch geen onverwachte accumulatie na herhaalde toediening. Bij patiënten met een chemotherapie geïnduceerde anemie die behandeld werden met 6,75 µg/kg darbepoetin alfa eens per 3 weken subcutaan toegediend, werd een farmacokinetisch onderzoek uitgevoerd waardoor een volledige karakterisering van de eliminatiehalfwaardetijd van darbepoetin alfa werd toegelaten. In dit onderzoek was de gemiddelde (SD) eliminatiehalfwaardetijd 74 (SD 27) uur.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In alle onderzoeken bij ratten en honden induceerde darbepoetin alfa een uitgesproken toename van de hemoglobineconcentratie, de hematocriet, het aantal rode bloedcellen en reticulocyten, hetgeen overeenkwam met de te verwachten farmacologische effecten. Bijwerkingen bij zeer hoge doses werden alle beschouwd als zijnde gerelateerd aan een toegenomen farmacologisch effect (gedaalde weefselperfusie door een verhoogde bloedviscositeit). Deze omvatten myelofibrose en milthypertrrofie als ook een verbreding van het ECG-QRS complex bij honden maar er werd geen dysritmie en geen effect op het QT interval geobserveerd.

Darbepoetin alfa vertoonde geen enkel genotoxisch potentieel, noch had het enig effect op de proliferatie van niet hematologische cellen *in vitro* of *in vivo*. In de chronische toxiciteitsonderzoeken werden in geen enkel weefseltype carcinogene of onverwachte mitogene reacties waargenomen. Het carcinogeen potentieel van darbepoetin alfa werd niet geëvalueerd in lange-termijn dieronderzoeken.

Onderzoeken uitgevoerd bij ratten en konijnen toonden geen klinisch relevante aanwijzingen voor schadelijke effecten met betrekking tot zwangerschap, de embryonale/foetale ontwikkeling, de bevalling of de postnatale ontwikkeling aan. Placentaire overdracht was minimaal. Geen verandering van fertiliteit werd waargenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Monobasisch natriumfosfaat
Dibasisch natriumfosfaat
Natriumchloride
Polysorbaat 80
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, dient Aranesp niet gemengd of tezamen met andere geneesmiddelen via een infuus te worden toegediend.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).
Niet in de vriezer bewaren.
De voorgevulde pen of de voorgevulde spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor ambulantly gebruik mag Aranesp éénmaal uit de koelkast gehaald worden voor een éénmalige periode van maximaal zeven dagen bij kamertemperatuur (tot 25°C). Wanneer een pen of spuit eenmaal uit de koelkast is gehaald en kamertemperatuur (tot 25°C) heeft bereikt, dient deze ofwel binnen zeven dagen te worden gebruikt ofwel te worden vernietigd.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

0,5 ml oplossing voor injectie (40 µg/ml darbepoetin alfa) in een type I glas voorgevulde pen met roestvrijstalen 27 gauge naald. Verpakkingsgrootte van 1 of 4 voorgevulde pennen.
0,4 ml oplossing voor injectie (100 µg/ml darbepoetin alfa) in een type I glas voorgevulde pen met roestvrijstalen 27 gauge naald. Verpakkingsgrootte van 1 of 4 voorgevulde pennen.
0,3 ml oplossing voor injectie (200 µg/ml darbepoetin alfa) in een type I glas voorgevulde pen met roestvrijstalen 27 gauge naald. Verpakkingsgrootte van 1 of 4 voorgevulde pennen.
0,4 ml oplossing voor injectie (200 µg/ml darbepoetin alfa) in een type I glas voorgevulde pen met roestvrijstalen 27 gauge naald. Verpakkingsgrootte van 1 of 4 voorgevulde pennen.
0,5 ml oplossing voor injectie (200 µg/ml darbepoetin alfa) in een type I glas voorgevulde pen met roestvrijstalen 27 gauge naald. Verpakkingsgrootte van 1 of 4 voorgevulde pennen.
0,3 ml oplossing voor injectie (500 µg/ml darbepoetin alfa) in een type I glas voorgevulde pen met roestvrijstalen 27 gauge naald. Verpakkingsgrootte van 1 of 4 voorgevulde pennen.
0,6 ml oplossing voor injectie (500 µg/ml darbepoetin alfa) in een type I glas voorgevulde pen met roestvrijstalen 27 gauge naald. Verpakkingsgrootte van 1 of 4 voorgevulde pennen.
1 ml oplossing voor injectie (500 µg/ml darbepoetin alfa) in een type I glas voorgevulde pen met roestvrijstalen 27 gauge naald. Verpakkingsgrootte van 1 of 4 voorgevulde pennen.

0,4 ml oplossing voor injectie (25 µg/ml darbepoetin alfa) in een type I glas voorgevulde spuit met roestvrijstalen 27 gauge naald. Verpakkingsgrootte van 1 of 4 voorgevulde spuiten.

0,5 ml oplossing voor injectie (40 µg/ml darbepoetin alfa) in een type I glas voorgevulde spuit met roestvrijstalen 27 gauge naald. Verpakkingsgrootte van 1 of 4 voorgevulde spuiten.
0,3 ml oplossing voor injectie (100 µg/ml darbepoetin alfa) in een type I glas voorgevulde spuit met roestvrijstalen 27 gauge naald. Verpakkingsgrootte van 1 of 4 voorgevulde spuiten.
0,4 ml oplossing voor injectie (100 µg/ml darbepoetin alfa) in een type I glas voorgevulde spuit met roestvrijstalen 27 gauge naald. Verpakkingsgrootte van 1 of 4 voorgevulde spuiten.
0,5 ml oplossing voor injectie (100 µg/ml darbepoetin alfa) in een type I glas voorgevulde spuit met roestvrijstalen 27 gauge naald. Verpakkingsgrootte van 1 of 4 voorgevulde spuiten.
0,3 ml oplossing voor injectie (200 µg/ml darbepoetin alfa) in een type I glas voorgevulde spuit met roestvrijstalen 27 gauge naald. Verpakkingsgrootte van 1 of 4 voorgevulde spuiten.
0,4 ml oplossing voor injectie (200 µg/ml darbepoetin alfa) in een type I glas voorgevulde spuit met roestvrijstalen 27 gauge naald. Verpakkingsgrootte van 1 of 4 voorgevulde spuiten.
0,5 ml oplossing voor injectie (200 µg/ml darbepoetin alfa) in een type I glas voorgevulde spuit met roestvrijstalen 27 gauge naald. Verpakkingsgrootte van 1 of 4 voorgevulde spuiten.
0,65 ml oplossing voor injectie (200 µg/ml darbepoetin alfa) in een type I glas voorgevulde spuit met roestvrijstalen 27 gauge naald. Verpakkingsgrootte van 1 of 4 voorgevulde spuiten.
0,3 ml oplossing voor injectie (500 µg/ml darbepoetin alfa) in een type I glas voorgevulde spuit met roestvrijstalen 27 gauge naald. Verpakkingsgrootte van 1 of 4 voorgevulde spuiten.
0,6 ml oplossing voor injectie (500 µg/ml darbepoetin alfa) in een type I glas voorgevulde spuit met roestvrijstalen 27 gauge naald. Verpakkingsgrootte van 1 of 4 voorgevulde spuiten.
1 ml oplossing voor injectie (500 µg/ml darbepoetin alfa) in een type I glas voorgevulde spuit met roestvrijstalen 27 gauge naald. Verpakkingsgrootte van 1 of 4 voorgevulde spuiten.

De spuiten zijn verkrijgbaar in blisterverpakking (1 resp. 4 stuks), met of zonder een automatische naaldbeschermer of in niet-geblisterde verpakking (uitsluitend per stuk).

De naaldbeschermer van de voorgevulde pen of de voorgevulde spuit bevat droog natuurlijk rubber (een derivaat van latex). Zie rubriek 4.4.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Het karton bevat een bijsluiter met de volledige instructies voor gebruik en hantering.

De Aranesp (SureClick) voorgevulde pen levert de volledige dosis van elke presentatie af.

Aranesp is een steriel product zonder conserveermiddel. Dien niet meer dan één dosis per pen of spuit toe. Enig resterend geneesmiddel in de voorgevulde pen of spuit dient te worden weggegooid.

Vóór toediening dient de Aranesp-oplossing onderzocht te worden op zichtbare deeltjes. Alleen oplossingen die kleurloos, helder of licht opaalachtig zijn mogen geïnjecteerd worden. Niet schudden. Laat de voorgevulde pen of spuit op kamertemperatuur komen alvorens te injecteren.

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/01/185/002	Blisterverpakking met 4 spuiten
EU/1/01/185/047	Doos met 1 pen
EU/1/01/185/049	Doos met 1 pen
EU/1/01/185/051	Doos met 1 pen
EU/1/01/185/052	Doos met 1 pen
EU/1/01/185/053	Doos met 1 pen
EU/1/01/185/054	Doos met 1 pen
EU/1/01/185/055	Doos met 1 pen
EU/1/01/185/056	Doos met 1 pen
EU/1/01/185/079	Blisterverpakking met 4 spuiten met naaldbeschermer
EU/1/01/185/081	Blisterverpakking met 4 spuiten met naaldbeschermer
EU/1/01/185/083	Blisterverpakking met 4 spuiten met naaldbeschermer
EU/1/01/185/085	Blisterverpakking met 4 spuiten met naaldbeschermer
EU/1/01/185/087	Blisterverpakking met 4 spuiten met naaldbeschermer
EU/1/01/185/089	Blisterverpakking met 4 spuiten met naaldbeschermer
EU/1/01/185/091	Blisterverpakking met 4 spuiten met naaldbeschermer
EU/1/01/185/093	Blisterverpakking met 4 spuiten met naaldbeschermer
EU/1/01/185/095	Blisterverpakking met 4 spuiten met naaldbeschermer
EU/1/01/185/096	Blisterverpakking met 1 spuit met naaldbeschermer
EU/1/01/185/098	Blisterverpakking met 1 spuit met naaldbeschermer

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 8 juni 2001

Datum van hernieuwing: 19 mei 2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

5 december 2011

Gedetailleerde informatie over dit product is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau <http://www.ema.europa.eu/>.