

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Aranesp 10 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.
Aranesp 15 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.
Aranesp 20 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.
Aranesp 30 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.
Aranesp 40 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.
Aranesp 50 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.
Aranesp 60 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.
Aranesp 80 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.
Aranesp 100 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.
Aranesp 130 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.
Aranesp 150 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.
Aranesp 300 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.
Aranesp 500 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.

Aranesp 10 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu.
Aranesp 15 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu.
Aranesp 20 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu.
Aranesp 30 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu.
Aranesp 40 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu.
Aranesp 50 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu.
Aranesp 60 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu.
Aranesp 80 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu.
Aranesp 100 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu.
Aranesp 130 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu.
Aranesp 150 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu.
Aranesp 300 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu.
Aranesp 500 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu.

Aranesp 25 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w fiolce.
Aranesp 40 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w fiolce.
Aranesp 60 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w fiolce.
Aranesp 100 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w fiolce.
Aranesp 200 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w fiolce.
Aranesp 300 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w fiolce.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Aranesp 10 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Każda ampułko-strzykawka zawiera 10 mikrogramów darbepoetyny alfa w 0,4 ml (25 µg/ml).
Aranesp 15 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Każda ampułko-strzykawka zawiera 15 mikrogramów darbepoetyny alfa w 0,375 ml (40 µg/ml).
Aranesp 20 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Każda ampułko-strzykawka zawiera 20 mikrogramów darbepoetyny alfa w 0,5 ml (40 µg/ml).
Aranesp 30 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Każda ampułko-strzykawka zawiera 30 mikrogramów darbepoetyny alfa w 0,3 ml (100 µg/ml).
Aranesp 40 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Każda ampułko-strzykawka zawiera 40 mikrogramów darbepoetyny alfa w 0,4 ml (100 µg/ml).
Aranesp 50 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Każda ampułko-strzykawka zawiera 50 mikrogramów darbepoetyny alfa w 0,5 ml (100 µg/ml).
Aranesp 60 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Każda ampułko-strzykawka zawiera 60 mikrogramów darbepoetyny alfa w 0,3 ml (200 µg/ml).
Aranesp 80 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Każda ampułko-strzykawka zawiera 80 mikrogramów darbepoetyny alfa w 0,4 ml (200 µg/ml).

Aranesp 100 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Każda ampułko-strzykawka zawiera 100 mikrogramów darbepoetyny alfa w 0,5 ml (200 µg/ml).

Aranesp 130 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Każda ampułko-strzykawka zawiera 130 mikrogramów darbepoetyny alfa w 0,65 ml (200 µg/ml).

Aranesp 150 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Każda ampułko-strzykawka zawiera 150 mikrogramów darbepoetyny alfa w 0,3 ml (500 µg/ml).

Aranesp 300 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Każda ampułko-strzykawka zawiera 300 mikrogramów darbepoetyny alfa w 0,6 ml (500 µg/ml).

Aranesp 500 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Każda ampułko-strzykawka zawiera 500 mikrogramów darbepoetyny alfa w 1 ml (500 µg/ml).

Aranesp 10 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 10 mikrogramów darbepoetyny alfa w 0,4 ml (25 µg/ml).

Aranesp 15 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 15 mikrogramów darbepoetyny alfa w 0,375 ml (40 µg/ml).

Aranesp 20 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 20 mikrogramów darbepoetyny alfa w 0,5 ml (40 µg/ml).

Aranesp 30 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 30 mikrogramów darbepoetyny alfa w 0,3 ml (100 µg/ml).

Aranesp 40 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 40 mikrogramów darbepoetyny alfa w 0,4 ml (100 µg/ml).

Aranesp 50 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 50 mikrogramów darbepoetyny alfa w 0,5 ml (100 µg/ml).

Aranesp 60 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 60 mikrogramów darbepoetyny alfa w 0,3 ml (200 µg/ml).

Aranesp 80 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 80 mikrogramów darbepoetyny alfa w 0,4 ml (200 µg/ml).

Aranesp 100 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 100 mikrogramów darbepoetyny alfa w 0,5 ml (200 µg/ml).

Aranesp 130 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 130 mikrogramów darbepoetyny alfa w 0,65 ml (200 µg/ml).

Aranesp 150 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 150 mikrogramów darbepoetyny alfa w 0,3 ml (500 µg/ml).

Aranesp 300 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 300 mikrogramów darbepoetyny alfa w 0,6 ml (500 µg/ml).

Aranesp 500 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 500 mikrogramów darbepoetyny alfa w 1 ml (500 µg/ml).

Aranesp 25 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w fiolce

Każda fiolka zawiera 25 mikrogramów darbepoetyny alfa w 1 ml (25 µg/ml).

Aranesp 40 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w fiolce

Każda fiolka zawiera 40 mikrogramów darbepoetyny alfa w 1 ml (40 µg/ml).

Aranesp 60 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w fiolce

Każda fiolka zawiera 60 mikrogramów darbepoetyny alfa w 1 ml (60 µg/ml).

Aranesp 100 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w fiolce

Każda fiolka zawiera 100 mikrogramów darbepoetyny alfa w 1 ml (100 µg/ml).

Aranesp 200 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w fiolce

Każda fiolka zawiera 200 mikrogramów darbepoetyny alfa w 1 ml (200 µg/ml).

Aranesp 300 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w fiolce

Każda fiolka zawiera 300 mikrogramów darbepoetyny alfa w 1 ml (300 µg/ml).

Darbepoetyna alfa jest wytwarzana metodami inżynierii genetycznej z komórek jajnika chomika chińskiego (CHO-K1).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie) w ampułko-strzykawce.

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie) we wstrzykiwaczu (SureClick).

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie) w fiolce.

Przejrzysty, bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie objawowej niedokrwistości związanej z przewlekłą niewydolnością nerek u osób dorosłych i dzieci (patrz punkt 4.2).

Leczenie objawowej niedokrwistości u dorosłych pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu choroby nowotworowej (z wyjątkiem nowotworów złośliwych pochodzenia szpikowego).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

O zastosowaniu produktu Aranesp powinni decydować lekarze dysponujący doświadczeniem w leczeniu przedstawionych schorzeń.

Dawkowanie

Leczenie objawowej niedokrwistości u dorosłych i dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek

Objawy i następstwa niedokrwistości mogą być różne w zależności od wieku, płci i ogólnego nasilenia choroby; konieczne jest dokonanie przez lekarza indywidualnej oceny przebiegu choroby i stanu u poszczególnych pacjentów. Aranesp należy podawać podskórnie lub dożylnie tak, by stężenie hemoglobiny nie było większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l). U pacjentów niepoddawanych hemodializoterapii najlepiej jest podawać lek podskórnie, aby uniknąć niepotrzebnych wkłuc do żył obwodowych.

Należy ściśle obserwować pacjentów, aby upewnić się, że najmniejsza zatwierdzona, skuteczna dawka produktu Aranesp jest stosowana, aby zapewnić pełną kontrolę objawów niedokrwistości podczas utrzymywania stężenia hemoglobiny poniżej lub na poziomie 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy zachować ostrożność podczas zwiększania dawki produktu Aranesp u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek. U pacjentów, u których pomimo leczenia produktem Aranesp, występuje niskie stężenie hemoglobiny, należy wziąć pod uwagę inne przyczyny słabej odpowiedzi na leczenie (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Z powodu zmienności wewnątrzosobniczej czasami można obserwować podwyższenie lub obniżenie stężenia hemoglobiny względem wartości pożądanej u tego samego pacjenta. Zmienność wartości stężeń hemoglobiny można regulować dostosowując dawkę leku, z uwzględnieniem zakresu docelowych wartości stężenia hemoglobiny wynoszących od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać utrzymywania się przez czas dłuższy stężenia hemoglobiny większego niż 12 g/dl (7,5 mmol/l); poniżej podano wskazówki dotyczące właściwego dostosowywania dawki leku, jeśli obserwuje się podwyższenie stężeń hemoglobiny większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać podwyższenia stężenia hemoglobiny o ponad 2 g/dl (1,25 mmol/l) w okresie 4 tygodni. Jeżeli do tego dojdzie, dawkę należy odpowiednio dostosować w sposób opisany poniżej.

Leczenie za pomocą produktu Aranesp składa się z dwóch etapów, okresu uzyskania poprawy i okresu leczenia podtrzymującego. Wytyczne podano oddzielnie dla pacjentów dorosłych i dzieci.

Dorośli z przewlekłą niewydolnością nerek

Okres uzyskania poprawy:

Dawka początkowa wynosi 0,45 µg/kg masy ciała, którą podaje się raz w tygodniu, dożylnie lub podskórnie. Alternatywnie u pacjentów niedializowanych mogą być podawane podskórnie jako pojedyncze wstrzyknięcie następujące dawki początkowe: 0,75 µg/kg mc. raz na dwa tygodnie lub 1,5 µg/kg mc. raz w miesiącu. Jeżeli uzyskane zwiększenie stężenia hemoglobiny jest niewystarczające (mniej niż 1 g/dl [0,6 mmol/l] w ciągu czterech tygodni), należy zwiększyć dawkę o około 25%. Nie należy zwiększać dawki częściej niż raz na cztery tygodnie.

W przypadku podwyższenia stężenia hemoglobiny o ponad 2 g/dl (1,25 mmol/l) w okresie 4 tygodni dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeśli stężenie hemoglobiny zwiększy się powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Stężenie hemoglobiny należy badać co 1–2 tygodnie, do chwili osiągnięcia równowagi. Następnie badanie stężenia hemoglobiny może odbywać się w dłuższych odstępach.

Okres leczenia podtrzymującego:

U pacjentów dializowanych Aranesp może być podawany jako pojedyncze wstrzyknięcie raz na tydzień lub raz na dwa tygodnie. Pacjenci dializowani, u których zmieniany jest schemat podawania produktu Aranesp z jeden raz w tygodniu na raz na dwa tygodnie powinni otrzymać dawkę początkową równoważną podwójnej dawce podawanej raz na tydzień.

U pacjentów niedializowanych Aranesp może być podawany jako pojedyncze wstrzyknięcie raz na tydzień, raz na dwa tygodnie lub raz w miesiącu. U pacjentów leczonych produktem Aranesp podawanym raz na dwa tygodnie, po uzyskaniu docelowego stężenia hemoglobiny, Aranesp może być podawany podskórnie raz w miesiącu stosując dawkę początkową równą podwójnej dawce podawanej raz na dwa tygodnie.

Dawkowanie należy dostosowywać tak, aby utrzymać docelowe stężenie hemoglobiny.

Jeżeli w celu utrzymania stężenia hemoglobiny na pożądanym poziomie konieczne jest dostosowanie dawki, zaleca się zmianę dawek o około 25%.

Jeżeli zwiększenie stężenia hemoglobiny jest większe niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) w ciągu 4 tygodni, należy zmniejszyć dawkę o około 25% w zależności od tempa zwiększania. Jeżeli stężenie hemoglobiny jest większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli

stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Po wprowadzeniu zmian dawek lub schematu leczenia, stężenie hemoglobiny należy monitorować co 1–2 tygodnie. Zmiany dawek przypadające na okres leczenia podtrzymującego nie powinny następować częściej niż co dwa tygodnie.

Po zmianie drogi podania leku należy podawać tę samą dawkę i monitorować stężenia hemoglobiny co 1–2 tygodnie tak, by możliwe było odpowiednie dostosowanie dawek i utrzymanie stężenia hemoglobiny na pożądanym poziomie.

Badania kliniczne z udziałem dorosłych wskazują, że leczenie za pomocą r-HuEPO stosowanej raz, dwa lub trzy razy w tygodniu można zastąpić leczeniem za pomocą produktu Aranesp podawanego raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie. Początkową tygodniową dawkę leku Aranesp ($\mu\text{g}/\text{tydzień}$) można ustalić, dzieląc całkowitą tygodniową dawkę r-HuEPO ($\text{j.m.}/\text{tydzień}$) przez 200. Początkową dawkę produktu Aranesp podawaną raz na dwa tygodnie ($\mu\text{g}/2$ tygodnie) można ustalić, dzieląc całkowitą połączoną dwutygodniową dawkę r-HuEPO przez 200. Z uwagi na indywidualną zmienność, konieczne jest dostosowanie optymalnej dawki terapeutycznej, przewidywanej dla danego pacjenta. Po zastąpieniu leczenia r-HuEPO leczeniem produktem Aranesp należy zachować drogę podania leku i monitorować stężenie hemoglobiny w odstępach 1–2 tygodniowych.

Dzieci i młodzież z przewlekłą niewydolnością nerek

Nie przeprowadzono randomizowanych badań klinicznych dotyczących leczenia dzieci w wieku poniżej 1. roku życia (patrz punkt 5.1).

Okres uzyskania poprawy:

W przypadku pacjentów w wieku ≥ 1 . roku życia, dawka początkowa podawana raz w tygodniu w jednorazowym wstrzyknięciu podskórnym lub dożylnym wynosi $0,45 \mu\text{g}/\text{kg mc}$. Można również, u pacjentów niedializowanych, dawkę początkową w wysokości $0,75 \mu\text{g}/\text{kg mc}$. podać w jednorazowym wstrzyknięciu podskórnym raz na dwa tygodnie. Jeśli nie uzyska się zadowalającego zwiększenia stężenia hemoglobiny (poniżej $1 \text{ g}/\text{dl}$ ($0,6 \text{ mmol}/\text{l}$) w ciągu 4 tygodni), dawkę należy zwiększyć o około 25%. Nie należy zwiększać dawki częściej niż raz na 4 tygodnie.

Jeśli w ciągu 4 tygodni nastąpiło zwiększenie stężenia hemoglobiny o więcej niż $2 \text{ g}/\text{dl}$ ($1,25 \text{ mmol}/\text{l}$), należy zmniejszyć dawkę o około 25% w zależności od tempa zwiększania stężenia hemoglobiny. Jeśli stężenie hemoglobiny jest większe niż $12 \text{ g}/\text{dl}$ ($7,5 \text{ mmol}/\text{l}$), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Stężenie hemoglobiny należy oznaczać co 1-2 tygodnie do czasu jego ustabilizowania. Później stężenie hemoglobiny można oznaczać w dłuższych odstępach.

W grupie dzieci i młodzieży nie badano skuteczności produktu Aranesp podawanego raz w miesiącu w celu uzyskania poprawy w przebiegu anemii.

Okres leczenia podtrzymującego:

Pacjentom w wieku ≥ 1 . roku życia w okresie leczenia podtrzymującego można dalej podawać Aranesp w jednorazowych wstrzyknięciach raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie. Aby utrzymać stężenie hemoglobiny, pacjenci w wieku < 6 lat mogą potrzebować większych dawek, niż pacjenci powyżej tego wieku. W przypadku zmiany u pacjentów dializowanych schematu dawkowania raz w

tygodniu na schemat dawkowania raz na dwa tygodnie należy początkowo podać podwójną dawkę produktu Aranesp w stosunku do dawki podawanej raz w tygodniu.

W przypadku pacjentów w wieku ≥ 11 lat niedializowanych, przyjmujących Aranesp raz na dwa tygodnie i po uzyskaniu docelowego stężenia hemoglobiny, produkt można podawać podskórnie raz w miesiącu, przy czym dawka początkowa powinna być dwukrotnie większa niż dawka podawana wcześniej raz na dwa tygodnie.

Dane z badań klinicznych przeprowadzonych z udziałem dzieci wykazały, że pacjentów otrzymujących r-HuEPO dwa lub trzy razy w tygodniu można przestawić na leczenie produktem Aranesp podawanym raz w tygodniu, a pacjentów otrzymujących r-HuEPO raz w tygodniu można przestawić na leczenie produktem Aranesp dawkowanym raz na dwa tygodnie. Początkową dawkę produktu Aranesp podawanego u dzieci raz w tygodniu ($\mu\text{g}/\text{tydzień}$) można określić, dzieląc całkowitą dawkę tygodniową r-HuEPO (j.m./tydzień) przez 240. Początkową dawkę produktu Aranesp podawanego raz na dwa tygodnie ($\mu\text{g}/\text{co drugi tydzień}$) można określić dzieląc całkowitą dawkę r-HuEPO otrzymaną w ciągu dwóch tygodni przez 240. Ze względu na indywidualną zmienność należy się spodziewać, że u poszczególnych pacjentów konieczne będzie zwiększanie dawki do uzyskania optymalnej dawki terapeutycznej. W przypadku zastąpienia r-HuEPO produktem Aranesp należy co tydzień lub raz na dwa tygodnie monitorować stężenie hemoglobiny, a lek podawać tą samą drogą.

W razie potrzeby dawkę należy zwiększać tak, by utrzymać docelowe stężenie hemoglobiny.

Jeśli, aby utrzymać stężenie hemoglobiny na poziomie wartości docelowych, konieczne jest dostosowywanie dawki leku, zaleca się zwiększanie/zmniejszanie dawki o około 25%.

Jeśli w ciągu 4 tygodni nastąpiło zwiększenie stężenia hemoglobiny o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l), należy zmniejszyć dawkę o około 25% w zależności od tempa zwiększania stężenia hemoglobiny. Jeśli stężenie hemoglobiny jest większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie dializami podczas terapii produktem Aranesp powinni być ściśle monitorowani w celu kontroli właściwego stężenia hemoglobiny.

Po każdym dostosowaniu dawki produktu lub zmianie schematu leczenia należy oznaczać stężenie hemoglobiny co 1-2 tygodnie. W okresie leczenia podtrzymującego nie należy zmieniać dawki produktu częściej niż raz na dwa tygodnie.

W przypadku zmiany drogi podania produktu dawka powinna być taka sama, należy jednak monitorować stężenie hemoglobiny co 1-2 tygodnie tak, by dostosowując odpowiednio dawkę można było utrzymać stężenia hemoglobiny na pożądanym poziomie.

Leczenie objawowej niedokrwistości wywołanej chemioterapią u pacjentów z chorobą nowotworową

W celu uzyskania podwyższenia stężenia hemoglobiny do wartości nie większej niż 12 g/dl (7,5 mmol/l) pacjentom z niedokrwistością (np. ze stężeniem hemoglobiny ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) produkt Aranesp należy podawać drogą podskórną. Objawy i następstwa niedokrwistości mogą być różne w zależności od wieku, płci i ogólnego nasilenia choroby; konieczne jest dokonanie przez lekarza indywidualnej oceny przebiegu choroby i stanu u poszczególnych pacjentów.

Z powodu zmienności wewnątrzsobniczej czasami można obserwować podwyższenie lub obniżenie stężenia hemoglobiny względem wartości pożądaney u tego samego pacjenta. Zmienność wartości stężeń hemoglobiny można regulować dostosowując dawkę leku, z uwzględnieniem zakresu wartości

docelowych stężenia hemoglobiny wynoszących od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać utrzymywania się przez czas dłuższy stężenia hemoglobiny większego niż 12 g/dl (7,5 mmol/l); poniżej podano wskazówki dotyczące właściwego dostosowywania dawki leku, jeśli obserwuje się podwyższenie stężeń hemoglobiny większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Zaleca się stosowanie dawki początkowej wynoszącej 500 µg (6,75 µg/kg mc.), podawanej raz na trzy tygodnie lub można również podawać dawkę 2,25 µg/kg mc. raz na tydzień. Jeśli odpowiedź kliniczna pacjenta (zmęczenie, stężenie hemoglobiny) jest niewystarczająca po dziewięciu tygodniach, dalsze leczenie może również okazać się nieskuteczne.

Leczenie produktem Aranesp należy przerwać około cztery tygodnie po zakończeniu chemioterapii.

Jeśli cel leczenia danego pacjenta został osiągnięty, dawkę należy zmniejszyć o 25-50% tak, by mieć pewność, że aby utrzymać stężenie hemoglobiny pozwalające opanować objawy niedokrwistości, produkt Aranesp podawany jest w najmniejszej zatwierdzonej dawce. Należy uwzględnić właściwe dostosowanie dawki w zakresie od 500 µg, przez 300 µg do 150 µg.

Pacjentów należy ściśle obserwować i jeśli stężenie hemoglobiny zwiększy się powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l), dawkę powinno się zmniejszyć o około 25-50%. W przypadku, gdy stężenie hemoglobiny zwiększy się powyżej 13 g/dl (8,1 mmol/l), należy na pewien czas wstrzymać leczenie produktem Aranesp. Leczenie należy wznowić po obniżeniu stężenia hemoglobiny co najmniej do wartości 12 g/dl (7,5 mmol/l), podając lek w dawce o 25% mniejszej niż poprzednio.

Jeśli stężenie hemoglobiny zwiększy się o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) w ciągu 4 tygodni, dawkę należy zmniejszyć o 25 do 50%.

Sposób podawania

Aranesp może być podawany podskórnym przez pacjenta lub opiekuna po przeszkoleniu przez lekarza, pielęgniarkę lub farmaceutę.

Aranesp 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 130, 150, 300, 500 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce

Aranesp jest podawany zarówno podskórnym, jak i dożylnym, tak jak opisano w dawkowaniu. Należy zmieniać miejsca wykonywanych wstrzyknięć i wstrzykiwać lek powoli w celu uniknięcia dyskomfortu w miejscu podania.

Aranesp jest dostarczany w postaci gotowej do użycia ampulko-strzykawki.

Aranesp 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 130, 150, 300, 500 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

Aranesp we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym należy podawać wyłącznie podskórnym. Należy zmieniać miejsca wykonywanych wstrzyknięć w celu uniknięcia dyskomfortu w miejscu podania.

Aranesp jest dostarczany w postaci gotowego do użycia wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego.

Aranesp 25, 40, 60, 100, 200, 300 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w fiolce

Aranesp jest podawany zarówno podskórnym, jak i dożylnym, tak jak opisano w dawkowaniu. Należy zmieniać miejsca wykonywanych wstrzyknięć i wstrzykiwać lek powoli w celu uniknięcia dyskomfortu w miejscu podania.

Aranesp jest dostarczany w postaci gotowej do użycia fiolki.

Instrukcje dotyczące przygotowania leku do stosowania i usuwania jego pozostałości przedstawiono w punkcie 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Niepoddające się leczeniu nadciśnienie tętnicze.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Uwagi ogólne

W celu poprawienia kontroli nad przepisywanymi pacjentom czynnikami pobudzającymi erytropoezę, należy w karcie pacjenta wyraźnie zanotować (lub udokumentować) nazwę handlową podanego czynnika pobudzającego erytropoezę.

U wszystkich pacjentów, szczególnie w pierwszych fazach leczenia produktem Aranesp, należy monitorować ciśnienie tętnicze krwi. W razie trudności z utrzymaniem właściwego ciśnienia krwi, mimo stosowania odpowiednich metod leczenia, stężenie hemoglobiny można zmniejszyć, redukując dawkę lub przerywając podawanie produktu Aranesp (patrz punkt 4.2). U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek leczonych produktem Aranesp były obserwowane przypadki ciężkiego nadciśnienia, w tym przełom nadciśnieniowy, encefalopatia nadciśnieniowa i drgawki.

W celu zapewnienia skutecznej erytropoezy, u wszystkich pacjentów przed leczeniem oraz w jego trakcie należy oznaczyć parametry gospodarki żelazem i, jeśli to konieczne, zastosować suplementację żelaza.

Brak odpowiedzi na leczenie za pomocą produktu Aranesp powinien skłaniać do poszukiwania czynników przyczynowych. Ponieważ niedobór żelaza, kwasu foliowego lub witaminy B12 zmniejsza skuteczność działania czynników pobudzających erytropoezę, dlatego należy go najpierw skorygować. Ponadto reakcja układu erytropoetycznego może być zaburzona w przypadku wielokrotnych zakażeń, schorzeń zapalnych, urazów, utajonej utraty krwi, hemolizy, ciężkiego zatrucia glinem, współistniejących chorób hematologicznych lub włóknienia szpiku kostnego. Badanie poziomu retikulocytów powinno zostać wzięte pod uwagę jako element postępowania diagnostycznego. Jeśli najczęstsze przyczyny braku skuteczności prowadzonego leczenia są wykluczone i u pacjenta stwierdzana jest retikulocytoza, powinno zostać rozważone przeprowadzenie badania szpiku kostnego. Jeśli obraz szpiku odpowiada obrazowi wybiórczej aplazji układu czerwokrwinkowego (PRCA), należy przeprowadzić badania na obecność przeciwciał skierowanych przeciwko erytropoetynie.

U pacjentów leczonych epoetynami zgłaszano przypadki ciężkich niepożądanych reakcji skórnych (ang. severe cutaneous adverse reactions, SCARs), które mogą zagrażać życiu lub zakończyć się zgonem, w tym zespół Stevensa-Johnsona (ang. Stevens-Johnson syndrome, SJS) oraz toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (ang. toxic epidermal necrolysis, TEN). Cięższe przypadki zaobserwowano po stosowaniu epoetyn długodziałających.

W momencie przepisywania produktu pacjentów należy poinformować o oznakach i objawach oraz dokładnie monitorować pod kątem reakcji skórnych. W przypadku zaobserwowania oznak i objawów sugerujących wystąpienie tych reakcji należy natychmiast przerwać stosowanie produktu Aranesp i rozważyć alternatywne leczenie. U pacjentów, u których z powodu stosowania produktu Aranesp wystąpiły przypadki ciężkich reakcji skórnych, takich jak SJS oraz TEN, nie należy nigdy więcej stosować produktu Aranesp.

W przebiegu leczenia czynnikami pobudzającymi erytropoezę, w tym produktem Aranesp, opisywano przypadki występowania aplazji układu czerwokrwinkowego wywołanej neutralizującymi przeciwciałami skierowanymi przeciwko erytropoetynie. Przypadki takie obserwowano przeważnie u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, którym lek podawano podskórną. Wykazano, że te przeciwciała reagują krzyżowo ze wszystkimi białkami odgrywającymi rolę w procesie erytropoezy. U pacjentów, u których podejrzewa się obecność przeciwciał neutralizujących skierowanych

przeciwno erytropoetynie, nie należy rozpoczynać leczenia za pomocą produktu Aranesp (patrz punkt 4.8).

Paradoksalne zmniejszenie stężenia hemoglobiny i wystąpienie ciężkiej niedokrwistości związanej z małą liczbą retikulocytów powinno spowodować przerwanie leczenia epoetyną i przeprowadzenie testów na obecność przeciwciał przeciwno erytropoetynie. Opisywano przypadki pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C leczonych interferonem i rybawiryną, u których stosowano jednocześnie epoetyny. Nie są one zarejestrowane w leczeniu niedokrwistości związanej z wirusowym zapaleniem wątroby typu C.

Ze względu na to, że czynna choroba wątroby stanowiła kryterium wykluczające we wszystkich badaniach produktu Aranesp, brak danych dotyczących leczenia pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Ponieważ uważa się, że eliminacja darbepoetyny alfa i r-HuEPO zachodzi głównie w wątrobie, należy zachować ostrożność stosując Aranesp u pacjentów ze schorzeniami wątroby.

Ponadto należy zachować ostrożność podając Aranesp pacjentom z niedokrwistością sierpowatokrwinkową.

Stosowanie produktu Aranesp przez zdrowe osoby może prowadzić do nadmiernego zwiększenia liczby krwinek. Może to powodować zagrażające życiu powikłania ze strony układu sercowo-naczyniowego.

Nasadka na igłę w ampułko-strzykawce lub we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym zawiera suchą, naturalną gumę (pochodną lateksu), która może powodować reakcje alergiczne.

Aranesp należy używać ostrożnie u pacjentów z padaczką. U pacjentów otrzymujących Aranesp raportowano występowanie drgawek.

Należy starannie rozważyć zgłoszone ryzyko zakrzepowych incydentów naczyniowych (ang. thrombotic vascular events, TVE) w odniesieniu do korzyści płynących z leczenia darbepoetyną alfa, w szczególności u pacjentów z wcześniej występującymi czynnikami ryzyka dla TVE, w tym otyłością i TVE w wywiadzie (np. zakrzepica żył głębokich, zator tętnicy płucnej, udar naczyniowy mózgu).

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek stężenie hemoglobiny należy utrzymywać na poziomie nie większym niż górna granica zakresu docelowych wartości stężeń zalecanych w punkcie 4.2. W badaniach klinicznych obserwowano zwiększenie ryzyka zgonu, wystąpienia ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych lub mózgowo-naczyniowych, w tym udaru, oraz zakrzepicy dostępu naczyniowego w przypadku, gdy zakładane docelowe stężenie hemoglobiny podczas stosowania czynników pobudzających erytropoezę było większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l).

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek podczas zwiększania dawek produktu Aranesp należy zachować ostrożność, ponieważ duża kumulacja dawki epoetyny może być związana ze zwiększonym ryzykiem zgonu, wystąpieniem ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych i mózgowo-naczyniowych. U pacjentów, u których pomimo leczenia epoetyną, występuje niskie stężenie hemoglobiny, należy wziąć pod uwagę inne przyczyny słabej odpowiedzi na leczenie (patrz punkty 4.2 i 5.1).

W kontrolowanych badaniach klinicznych nie wykazano istotnych korzyści w związku ze stosowaniem epoetyn, jeśli wartość stężenia hemoglobiny była większa od tej, która konieczna jest do opanowania objawów niedokrwistości i uniknięcia przetoczenia krwi.

U wszystkich pacjentów, u których stężenie ferrytyny w surowicy jest mniejsze niż 100 µg/l lub wysycenie transferyny jest mniejsze niż 20%, zaleca się suplementację żelaza.

Podczas podawania produktu Aranesp należy w regularnych odstępach czasu monitorować stężenie potasu w surowicy. Wprawdzie opisywano zwiększenie stężenia potasu u niewielkiej liczby pacjentów otrzymujących Aranesp, jednak nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego. W razie stwierdzenia zwiększającego się lub zbyt dużego stężenia potasu, należy rozważyć zaprzestanie podawania produktu Aranesp do czasu skorygowania stężenia potasu.

Pacjenci z chorobą nowotworową

Wpływ na wzrost guza

Epoetyny są czynnikami wzrostu przede wszystkim stymulującymi produkcję erytrocytów. Receptory dla erytropoetyny mogą znajdować się na powierzchni różnych komórek nowotworowych. Podobnie jak w przypadku wszystkich czynników wzrostu istnieje obawa, że epoetyny mogą stymulować wzrost guzów nowotworowych. W kilku kontrolowanych badaniach u pacjentów z niedokrwistością w przebiegu choroby nowotworowej nie wykazano, by zastosowanie epoetyn powodowało wydłużenie czasu całkowitego przeżycia czy zmniejszenie ryzyka progresji nowotworu.

W kontrolowanych badaniach klinicznych wykazano, że zastosowanie produktu Aranesp i innych czynników pobudzających erytropoezę wiąże się z:

- skróceniem czasu, jaki upłynie do momentu stwierdzenia progresji nowotworu u pacjentów z rakiem głowy i szyi w zaawansowanym stadium rozwoju klinicznego poddawanych radioterapii, jeśli zakładane docelowe stężenie hemoglobiny jest większe niż 14 g/dl (8,7 mmol/l); niewskazane jest stosowanie leków pobudzających erytropoezę w tej populacji pacjentów;
- skróceniem czasu całkowitego przeżycia i zwiększeniem ryzyka zgonu w okresie 4 miesięcy w związku z progresją choroby u pacjentek z przerzutowym rakiem piersi stosujących chemioterapię, jeśli zakładane docelowe stężenie hemoglobiny wynosi 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l);
- zwiększeniem ryzyka zgonu, jeśli zakładane docelowe stężenie hemoglobiny wynosi 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacjentów z czynną chorobą nowotworową niepoddawanych radioterapii ani chemioterapii; niewskazane jest stosowanie leków pobudzających erytropoezę w tej populacji pacjentów;
- obserwowanym 9% zwiększeniem ryzyka wystąpienia progresji choroby lub zgonu w grupie przyjmującej epoetynę alfa w skojarzeniu z leczeniem standardowym (z analizy początkowej) oraz 15% zwiększeniem ryzyka, którego nie można statystycznie wykluczyć u pacjentek z przerzutowym rakiem piersi stosujących chemioterapię, jeśli zakładane docelowe stężenie hemoglobiny wynosi od 10 do 12 g/dl (6,2 do 7,5 mmol/l);
- brakiem skuteczności stosowania darbepoetyny alfa względem placebo w odniesieniu do całkowitego przeżycia i przeżycia bez progresji choroby u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc w stadium zaawansowanym stosujących chemioterapię, jeśli zakładane docelowe stężenie hemoglobiny wynosi 12 g/dl (7,5 mmol/l) (patrz punkt 5.1).

W świetle powyższego, w niektórych sytuacjach klinicznych przetoczenie krwi powinno być preferowaną metodą leczenia niedokrwistości u pacjentów z chorobą nowotworową. Decyzja o podaniu rekombinowanych erytropoetyn powinna opierać się na ocenie ryzyka i korzyści, indywidualnej ocenie stanu pacjenta, biorąc pod uwagę stan kliniczny. W tej ocenie powinny być uwzględnione takie dane, jak typ nowotworu i stadium jego rozwoju; stopień anemizacji, oczekiwane przeżycie, środowisko w którym leczony jest pacjent oraz osobiste preferencje pacjenta (patrz punkt 5.1).

W przypadku stężenia hemoglobiny przekraczającego 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacjentów z guzami litymi lub złośliwymi rozrostami układu limfatycznego, należy ściśle stosować instrukcje dotyczące dostosowania dawki, opisane w punkcie 4.2. Pozwala to zmniejszyć ryzyko wystąpienia powikłań zatorowo-zakrzepowych. W regularnych odstępach czasu należy również monitorować liczbę płytek krwi i stężenie hemoglobiny.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wyniki przeprowadzonych dotychczas badań klinicznych nie wskazują na występowanie interakcji darbepoetyny alfa z innymi substancjami. Niemniej jednak istnieje ryzyko wystąpienia interakcji z substancjami wykazującymi silne powinowactwo do krwinek czerwonych, np. cyklosporyną lub takrolimusem. W przypadku stosowania terapii skojarzonej z produktem Aranesp i jedną z tych substancji, należy monitorować ich stężenie we krwi, a w przypadku zwiększenia stężenia hemoglobiny – dostosować ich dawkę.

4.6 Wpływ na ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających i właściwie kontrolowanych badań klinicznych dotyczących stosowania produktu Aranesp u kobiet w ciąży.

W badaniach na zwierzętach nie wykazano bezpośredniego, szkodliwego wpływu leku na przebieg ciąży, rozwój embrionalny i płodowy, przebieg porodu ani na rozwój noworodka. Nie stwierdzono wpływu na płodność.

Należy zachować ostrożność przepisując Aranesp kobietom w ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy Aranesp przenika do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla dzieci karmionych piersią. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie produktu Aranesp biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Aranesp nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Następujące działania niepożądane określono jako związane z podawaniem produktu Aranesp: nadciśnienie tętnicze, udar, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, drgawki, reakcje alergiczne, wysypka/rumień i aplazja układu czerwonekrwinkowego (ang. pure red cell aplasia, PRCA), patrz punkt 4.4.

W badaniach, w których Aranesp podawano za pomocą wstrzyknięcia podskórnego stwierdzono, że ból w miejscu wstrzyknięcia był związany z leczeniem. Dyskomfort w miejscu wstrzyknięcia był przemijający, o niewielkim nasileniu i występował najczęściej po pierwszym wstrzyknięciu.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstość występowania działań niepożądanych została określona poniżej zgodnie z systemem klas układów i narządów oraz częstością występowania, która została opisana w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$, $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Dane dotyczące pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek oraz pacjentów z chorobą nowotworową zostały przedstawione oddzielnie, odzwierciedlając odmienny profil działań niepożądanych.

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek

Opublikowano dane dotyczące kontrolowanych badań klinicznych z udziałem 1357 pacjentów, 766 otrzymywało Aranesp a 591 — r-HuEPO. W grupie pacjentów, którym podawano Aranesp 83% osób było dializowanych, a 17% — niedializowanych. Udar został określony jako działanie niepożądane w dodatkowym badaniu klinicznym (TREAT, patrz punkt 5.1).

Na podstawie wyników kontrolowanych badań klinicznych i danych uzyskanych po wprowadzeniu produktu do obrotu stwierdzono, że częstość występowania działań niepożądanych wynosi:

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Częstość nieznana ²	Aplazja układu czerwokrwinkowego
Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo często	Nadwrażliwość ^a
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Udar ^b
	Niezbyt często ¹	Drgawki
Zaburzenia serca	Bardzo często	Nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często	Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe ^c
	Niezbyt często ¹	Zakrzepica dostępu naczyniowego związana z dializą ^d
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wysypka/rumień ^e
	Częstość nieznana ²	SJS/TEN, rumień wielopostaciowy, pęcherze, złuszczenie się skóry
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Ból w miejscu wstrzyknięcia
	Niezbyt często ¹	Siniak w miejscu wstrzyknięcia Krwawienie w miejscu wstrzyknięcia

Źródło: obejmuje 5 randomizowanych badań z podwójnie ślepą próbą i aktywną grupą kontrolną (970200, 970235, 980117, 980202 i 980211) z wyjątkiem działania niepożądanego w postaci udaru, rozpoznanego jako działanie niepożądane w badaniu TREAT (badanie 20010184).

¹ Działania niepożądane rozpoznane po wprowadzeniu produktu do obrotu. Według wytycznych Charakterystyki Produktu Leczniczego (wersja 2, wrzesień 2009 r.) częstość występowania działań niepożądanych rozpoznanych po wprowadzeniu produktu do obrotu określono z użyciem „zasady trzech”.

² Częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych.

^a Zdarzenia nadwrażliwości obejmują wszystkie zdarzenia zawarte w standaryzowanych zapytaniach MedDRA.

^b Zdarzenia udaru obejmują (preferowana terminologia) udar krwotoczny, udar niedokrwienny, udar naczyniowy mózgu oraz ewolucję udaru.

^c Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe obejmują (preferowana terminologia) zator tętniczy, zakrzepowe zapalenie żył, zakrzepicę, zakrzepicę żylną kończyny.

^d Zakrzepica dostępu naczyniowego związana z dializą obejmuje wszystkie działania niepożądane zawarte w zapytaniach medycznych zdefiniowanych przez firmę Amgen.

^e Zdarzenia niepożądane w postaci wysypki/rumienia obejmują (preferowana terminologia) wysypkę, wysypkę ze świądem, wysypkę grudkowatą, wysypkę uogólnioną, rumień.

Pacjenci z chorobą nowotworową

Działania niepożądane zostały określone na podstawie zbiorczych danych z ośmiu randomizowanych, podwójnie ślepych badań kontrolowanych placebo, w których stosowano Aranesp. W wymienionych badaniach wzięło udział 4630 pacjentów (2888 przyjmujących Aranesp, 1742 — placebo), włączonych ze względu na obecność guzów litych (np. rak płuca, piersi, jelita grubego, jajnika) i złośliwych nowotworów limfatycznych (np. chłoniak, szpiczak mnogi).

Na podstawie wyników kontrolowanych badań klinicznych i danych uzyskanych po wprowadzeniu produktu do obrotu stwierdzono, że częstość występowania działań niepożądanych wynosi:

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo często	Nadwrażliwość ^a
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często ¹	Drgawki
Zaburzenia serca	Często	Nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia naczyniowe	Często	Zdarzenia zatorowo-zakrzepowe ^b , w tym zator tętnicy płucnej
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wysypka/rumień ^c
	Częstość nieznana ²	SJS/TEN, rumień wielopostaciowy, pęcherze, złuszczenie się skóry
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Obrzęki ^d
	Często	Ból w miejscu wstrzyknięcia ^e
	Niezbyt często ¹	Siniak w miejscu wstrzyknięcia Krwawienie w miejscu wstrzyknięcia

¹ Działania niepożądane po wprowadzeniu produktu do obrotu. Według wytycznych Charakterystyki Produktu Leczniczego (wersja 2, wrzesień 2009 r.) częstość występowania działań niepożądanych rozpoznanych po wprowadzeniu produktu do obrotu określono z użyciem „zasady trzech”.

² Częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych.

Źródło: obejmuje 8 randomizowanych badań z podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną placebo (980291 – schemat 1 i 2, 980297, 990114, 20000161, 20010145, 20030232 i 20070782).

^a Zdarzenia nadwrażliwości obejmują wszystkie zdarzenia zawarte w standaryzowanych zapytaniach MedDRA.

^b Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe obejmują (preferowana terminologia) zator, zakrzepicę, zakrzepicę żył głębokich, zakrzepicę żył szyjnych, zakrzepicę żylną, zakrzepicę tętniczą, zakrzepicę żył miednicy, zator obwodowy, zator tętnicy płucnej, a także zakrzepicę wynikającą z problemów związanych ze stosowaniem produktów w leczeniu standardowym.

^c Działania niepożądane w postaci wysypki obejmują (preferowana terminologia) wysypkę, wysypkę ze świądem, wysypkę uogólnioną, wysypkę plamistą, rumień, wysypkę złuszczącą, wysypkę grudkowo-plamistą, wysypkę pęcherzykową, a także wysypkę krostkową wynikającą z zakażeń i zarażeń pasożytniczych w leczeniu standardowym.

^d Obrzęki obejmują (preferowana terminologia) obrzęki obwodowe, obrzęki, obrzęki uogólnione, obrzęki wywołane chorobą serca, obrzęki twarzy.

^e Działania niepożądane w postaci bólu w miejscu wstrzyknięcia obejmują (preferowana terminologia) ból w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu podania, ból w miejscu cewnikowania, ból w miejscu podawania infuzji oraz ból związany z nakłuciem naczynia.

Omówienie wybranych działań niepożądanych

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek biorących udział w badaniu TREAT często raportowano udar (patrz punkt 5.1).

Raportowano pojedyncze przypadki aplazji wywołanej neutralizującymi przeciwciałami skierowanymi przeciwko erytropoetynie, przeważnie u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, stosujących Aranesp podskórnice. W przypadku zdiagnozowania PRCA leczenie produktem Aranesp musi zostać przerwane, a pacjenta nie należy przestawiać na inną rekombinowaną erytropoetynę (patrz punkt 4.4).

Na podstawie danych z badań klinicznych częstość reakcji nadwrażliwości u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek została oceniona jako bardzo częsta. Reakcje nadwrażliwości były również bardzo częste w grupie otrzymującej placebo. Po wprowadzeniu do obrotu raportowano ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym reakcję anafilaktyczną, obrzęk naczynioruchowy, alergiczny skurcz oskrzeli, wysypkę skórą i pokrzywkę związaną z darbepoetyną alfa.

Zgłaszano przypadki ciężkich niepożądanych reakcji skórnych (SCARs), mogących zagrażać życiu lub zakończyć się zgonem, w tym zespół Stevensa-Johnsona (SJS) oraz toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN) (patrz punkt 4.4).

U pacjentów otrzymujących darbepoetynę alfa były raportowane drgawki (patrz punkt 4.4). Na podstawie danych z badań klinicznych częstość występowania u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek została oszacowana jako niezbyt częsta.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie zgłaszano zdarzenia zakrzepicy dostępu naczyniowego (takie jak powikłania w miejscu dostępu naczyniowego, zakrzepica przetoki tętniczo-żylniej, zakrzepica w przeszczepie, zakrzepica przetoki, powikłania w miejscu przetoki tętniczo-żylniej itp.). Na podstawie danych z badań klinicznych częstość występowania została oszacowana jako niezbyt częsta.

Pacjenci z chorobą nowotworową

Po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów z chorobą nowotworową obserwowano występowanie nadciśnienia tętniczego (patrz punkt 4.4). Na podstawie danych z badań klinicznych częstość występowania zarówno u pacjentów z chorobą nowotworową, jak i w grupie otrzymującej placebo została oszacowana jako częsta.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów z chorobą nowotworową obserwowano reakcje nadwrażliwości. Na podstawie danych z badań klinicznych częstość występowania wszystkich reakcji nadwrażliwości u pacjentów z chorobą nowotworową została oszacowana jako bardzo częsta. Reakcje nadwrażliwości były również bardzo częste w grupie otrzymującej placebo. Raportowano ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym reakcję anafilaktyczną, obrzęk naczynioruchowy, alergiczny skurcz oskrzeli, wysypkę skórą i pokrzywkę związaną z darbepoetyną alfa.

Zgłaszano przypadki ciężkich niepożądanych reakcji skórnych (SCARs), mogących zagrażać życiu lub zakończyć się zgonem, w tym zespół Stevensa-Johnsona (SJS) oraz toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN) (patrz punkt 4.4).

Po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów otrzymujących darbepoetynę alfa raportowano drgawki (patrz punkt 4.4). Na podstawie danych z badań klinicznych częstość występowania u pacjentów z chorobą nowotworową została oszacowana jako niezbyt częsta. Drgawki występowały często w grupie otrzymującej placebo.

Dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek

We wszystkich badaniach klinicznych z udziałem dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek nie stwierdzono żadnych dodatkowych zdarzeń niepożądanych w grupie pediatrycznej w porównaniu ze zgłaszanymi wcześniej u pacjentów dorosłych (patrz punkt 5.1).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem:

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

Nie została określona maksymalna ilość produktu Aranesp, która może być podawana bezpiecznie w dawce pojedynczej lub wielokrotnej. Jeśli stężenie hemoglobiny nie jest dokładnie monitorowane i dawkowanie odpowiednio dostosowane, w wyniku stosowania produktu Aranesp może wystąpić polycytemia. Po przedawkowaniu produktu Aranesp obserwowano przypadki ciężkiego nadciśnienia tętniczego (patrz punkt 4.4).

W przypadku wystąpienia polycytemii należy tymczasowo przerwać podawanie produktu Aranesp (patrz punkt 4.2). Jeśli istnieją wskazania kliniczne, można wykonać flebotomię.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w leczeniu niedokrwistości, Inne leki stosowane w leczeniu niedokrwistości. Kod ATC: B03XA02.

Mechanizm działania

Ludzka erytropoetyna stanowi endogenny hormon glikoproteinowy, główny czynnik regulujący erytropoezę poprzez swoistą interakcję z receptorem erytropoetyny w komórkach macierzystych erytropoezy w szpiku kostnym. Erytropoetyna jest wytwarzana głównie w nerkach, a jej stężenie jest regulowane również w tym narządzie, w odpowiedzi na zmieniające się wysycenie tkanek tlenem. Wytwarzanie endogennej erytropoetyny jest zaburzone u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek. W tej grupie chorych główną przyczyną niedokrwistości jest niedobór erytropoetyny. Etiologia niedokrwistości u pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu choroby nowotworowej jest wieloczynnikowa i obejmuje głównie niedobór erytropoetyny oraz zmniejszoną odpowiedź komórek macierzystych erytropoezy na endogenną erytropoetyne.

Rezultat działania farmakodynamicznego

Mechanizm pobudzania erytropoezy przez darbepoetyne alfa jest taki sam, jak w przypadku hormonu endogennego. Darbepoetyna alfa posiada pięć łańcuchów węglowodanowych, których części N-końcowe są połączone wiązaniami sieciowymi, natomiast hormon endogenny i rekombinowane

ludzkie erytropoetyny (r-HuEPO) posiadają trzy łańcuchy. Budowa cząsteczkowa pozostałych reszt cukrowych jest identyczna jak w przypadku endogennego hormonu. Z uwagi na większą zawartość węglowodanów, darbepoetyna alfa charakteryzuje się dłuższym całkowitym okresem półtrwania w porównaniu z r-HuEPO i co za tym idzie, większą aktywnością w warunkach *in vivo*. Mimo różnic w budowie cząsteczkowej, darbepoetyna alfa wykazuje wysoką swoistość wobec receptora dla erytropoetyny.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek

W dwóch badaniach klinicznych u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek wystąpiło większe ryzyko zgonu i ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych przy zastosowaniu czynników pobudzających erytropoezę w celu osiągnięcia wyższych stężeń hemoglobiny w porównaniu z zastosowaniem ich w celu osiągnięcia niższych stężeń hemoglobiny [13,5 g/dl (8,4 mmol/l) w porównaniu z 11,3 g/dl (7,1 mmol/l); 14 g/dl (8,7 mmol/l) w porównaniu z 10 g/dl (6,2 mmol/l)].

W randomizowanym badaniu (n = 358), z podwójnie ślełą próbą, porównującym schematy dawkowania darbepoetyny alfa raz na dwa tygodnie i raz w miesiącu u niedializowanych pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek wykazano, że podawanie darbepoetyny alfa raz w miesiącu w celu skorygowania niedokrwistości było nie mniej skuteczne niż dawkowanie raz na dwa tygodnie. Mediana (1. kwartyl, 3. kwartyl) czasu do uzyskania poprawy stężenia hemoglobiny ($\geq 10,0$ g/dl i zwiększenie o $\geq 1,0$ g/dl względem wartości początkowej) wyniosła 5 tygodni zarówno dla schematu dawkowania raz na dwa tygodnie (3 tygodnie, 7 tygodni), jak i dawkowania raz w miesiącu (3 tygodnie, 9 tygodni). W trakcie ocenianego okresu (29.-33. tydzień), średnia (95% CI) tygodniowa dawka równoważna wyniosła 0,20 (0,17; 0,24) $\mu\text{g/kg mc.}$ w ramieniu dawkowania raz na dwa tygodnie i 0,27 (0,23; 0,32) $\mu\text{g/kg mc.}$ w ramieniu dawkowania raz w miesiącu.

W randomizowanym badaniu (TREAT), z podwójnie ślełą próbą, kontrolowanym placebo, z udziałem 4038 niedializowanych pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, cukrzycą typu 2. i stężeniem hemoglobiny ≤ 11 g/dl stosowano leczenie darbepoetyną alfa do uzyskania docelowego stężenia hemoglobiny wynoszącego 13 g/dl lub podawano placebo (z możliwością podania darbepoetyny alfa przy stężeniu hemoglobiny poniżej 9 g/dl). W badaniu nie osiągnięto żadnego z pierwszorzędowych celów polegających na wykazaniu zmniejszenia ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny lub zmniejszenia ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych (darbepoetyna alfa w porównaniu z placebo; współczynnik ryzyka 1,05, 95% CI (0,94; 1,17)) bądź, zmniejszenia ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny lub zmniejszenia ryzyka wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek (darbepoetyna alfa w porównaniu z placebo; współczynnik ryzyka 1,06, 95% CI (0,95; 1,19)). W analizie poszczególnych składowych złożonych punktów końcowych uzyskano następujące wartości współczynnika ryzyka (95% CI): zgon 1,05 (0,92; 1,21), zastoinowa niewydolność serca 0,89 (0,74; 1,08), zawał mięśnia sercowego 0,96 (0,75; 1,23), udar 1,92 (1,38; 2,68), hospitalizacja z powodu niedokrwienia mięśnia sercowego 0,84 (0,55; 1,27), schyłkowa niewydolność nerek 1,02 (0,87; 1,18).

Przeprowadzono zbiorczą analizę post-hoc danych pochodzących z badań klinicznych z czynnikami stymulującymi erytropoezę w populacji pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek (leczonych dializami, nieleczonych dializami, z cukrzycą i bez współistniejącej cukrzycy). Zaobserwowano tendencję do zwiększonego ryzyka zgonu ze wszystkich przyczyn oraz z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych i mózgowo-naczyniowych, które było związane z wyższymi, skumulowanymi dawkami czynnika stymulującego erytropoezę, bez związku ze współistnieniem cukrzycy bądź z leczeniem dializami (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Dzieci i młodzież

W randomizowanych badaniach klinicznych z udziałem 114 dzieci w wieku od 2 do 18 lat z przewlekłą niewydolnością nerek, leczonych lub nieleczonych dializami, z anemią (stężenie hemoglobiny $< 10,0$ g/dl) i nieleczonych uprzednio czynnikami stymulującymi erytropoezę,

zastosowano darbepoetynę alfa raz w tygodniu (n = 58) lub raz na dwa tygodnie (n = 56), w celu uzyskania poprawy w przebiegu anemii. Stężenie hemoglobiny zostało skorygowane do ≥ 10 g/dl u $> 98\%$ dzieci otrzymujących darbepoetynę alfa raz w tygodniu ($p < 0,001$) i u 84% dzieci otrzymujących darbepoetynę alfa raz na 2 tygodnie ($p = 0,293$). W momencie osiągnięcia stężenia hemoglobiny $\geq 10,0$ g/dl średnia dawka w przeliczeniu na kilogram masy ciała wynosiła $0,48$ ($0,24$) $\mu\text{g/kg mc.}$ (zakres: $0,0$ do $1,7$ $\mu\text{g/kg mc.}$) raz w tygodniu dla grupy otrzymującej produkt raz na tydzień i $0,76$ ($0,21$) $\mu\text{g/kg mc.}$ (zakres: $0,3$ do $1,5$ $\mu\text{g/kg mc.}$) na dwa tygodnie dla grupy otrzymującej produkt raz na dwa tygodnie.

W badaniu klinicznym z udziałem 124 pacjentów pediatrycznych z przewlekłą chorobą nerek, leczonych lub nieleczonych dializami w wieku od 1 do 18 lat, pacjenci, którzy uzyskali stabilne stężenie hemoglobiny po zastosowaniu epoetyny alfa zostali zrandomizowani do grupy otrzymującej darbepoetynę alfa stosowaną raz w tygodniu (podskórnie lub dożylnie) przy użyciu współczynnika konwersji na dawkę 238 j.m.: 1 μg lub grupy kontynuującej podawanie epoetyny alfa przy zastosowaniu aktualnej dawki, częstotliwości i drogi podania. Główny punkt końcowy [zmiana stężenia hemoglobiny pomiędzy poziomem odniesienia i poziomem okresu oceny (tydzień 21.-28.)] był porównywalny między grupami. Na początku badania średnie stężenie hemoglobiny dla rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny i darbepoetyny alfa wynosiło odpowiednio $11,1$ (SD $0,7$) g/dl i $11,3$ (SD $0,6$) g/dl. Średnie stężenie hemoglobiny w 28. tygodniu dla r-HuEPO i darbepoetyny alfa wynosiło odpowiednio $11,1$ (SD $1,4$) g/dl i $11,1$ (SD $1,1$) g/dl.

W badaniu obserwacyjnym prowadzonym w Europie włączono 319 pacjentów pediatrycznych z przewlekłą chorobą nerek [13 ($4,1\%$) pacjentów w wieku < 1 . roku życia, 83 ($26,0\%$) pacjentów w wieku $1 < 6$ lat, 90 ($28,2\%$) pacjentów w wieku $6 < 12$ lat i 133 ($41,7\%$) pacjentów w wieku ≥ 12 lat] przyjmujących darbepoetynę alfa, średnie stężenie hemoglobiny wynosiło pomiędzy $11,3$ i $11,5$ g/dl, a średnie dawki darbepoetyny alfa w przeliczeniu na kilogram masy ciała pozostały względnie stałe (od $2,31$ $\mu\text{g/kg mc./miesiąc}$ i $2,67$ $\mu\text{g/kg mc./miesiąc}$) w czasie trwania badania dla całej badanej populacji.

W badaniach nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy profilem bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży a uprzednio raportowanym u dorosłych pacjentów (patrz punkt 4.8).

Pacjenci z chorobą nowotworową otrzymujący chemioterapie

EPO-ANE-3010 — randomizowane, wieloośrodkowe badanie otwarte przeprowadzone z udziałem 2098 kobiet z niedokrwiistością i przerzutowym rakiem piersi, które otrzymywały chemioterapie pierwszego i drugiego rzutu. Było to badanie równoważności opracowane z myślą o wykluczeniu 15% zwiększenia ryzyka progresji guza lub zgonu w przypadku stosowania epoetyny alfa w skojarzeniu z leczeniem standardowym w porównaniu z samym leczeniem standardowym. W momencie zakończenia gromadzenia danych klinicznych mediana czasu przeżycia bez progresji choroby według oceny progresji choroby przez badacza wynosiła $7,4$ miesiąca w każdej grupie leczenia (współczynnik ryzyka $1,09$; 95% CI: $0,99$; $1,20$), co wskazuje, że nie osiągnięto celu badania. Znacznie mniej pacjentów otrzymało przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych w grupie przyjmującej epoetynę alfa w skojarzeniu z leczeniem standardowym ($5,8\%$ w porównaniu z $11,4\%$), jednak w tej grupie leczenia u znacznie większej liczby pacjentów wystąpiły zakrzepowe zdarzenia naczyniowe ($2,8\%$ w porównaniu z $1,4\%$). Podczas analizy końcowej zgłoszono 1653 zgony. Mediana całkowitego czasu przeżycia w grupie przyjmującej epoetynę alfa w skojarzeniu z leczeniem standardowym wyniosła $17,8$ miesiąca w porównaniu z $18,0$ miesiącami w grupie przyjmującej tylko leczenie standardowe (współczynnik ryzyka $1,07$; 95% CI: $0,97$; $1,18$). Mediana czasu do progresji choroby na podstawie oceny progresji choroby przez badacza wyniosła $7,5$ miesiąca w grupie przyjmującej epoetynę alfa w skojarzeniu z leczeniem standardowym oraz $7,5$ miesiąca w grupie przyjmującej tylko leczenie standardowe (współczynnik ryzyka $1,099$; 95% CI: $0,998$; $1,210$). Mediana czasu do progresji choroby na podstawie oceny progresji choroby przez niezależną komisję wyniosła $8,0$ miesięcy w grupie przyjmującej epoetynę alfa w skojarzeniu z leczeniem standardowym oraz $8,3$ miesiąca w grupie przyjmującej tylko leczenie standardowe (współczynnik ryzyka $1,033$; 95% CI: $0,924$; $1,156$).

W prospektywnym, randomizowanym badaniu klinicznym z placebo i podwójnie ślełą próbą, przeprowadzonym z udziałem 314 pacjentów z rakiem płuca otrzymujących chemioterapię z cisplatiną, stwierdzono znaczne zmniejszenie konieczności przetoczeń krwi ($p < 0,001$).

W badaniach klinicznych wykazano, że działanie darbepoetyny alfa po podaniu pojedynczej dawki co trzy tygodnie, co dwa tygodnie lub co tydzień jest podobne i nie wymaga zwiększenia dawki całkowitej.

Bezpieczeństwo i skuteczność leczenia produktem Aranesp podawanym raz na 3 tygodnie w celu zmniejszenia konieczności wykonania przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych u chorych poddawanych chemioterapii oceniono w randomizowanym, podwójnie ślełym, wielośrodkowym badaniu klinicznym. Przeprowadzono je z udziałem 705 pacjentów z niedokrwistością i nowotworami złośliwymi (z wyjątkiem nowotworów pochodzenia szpikowego), otrzymujących wielocykliczną chemioterapię. Pacjentów losowo przydzielano do dwóch grup; otrzymujących Aranesp w dawce 500 μg raz na 3 tygodnie, lub - 2,25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc. raz na tydzień. W obu grupach zmniejszono dawkę o 40% w stosunku do pierwotnej (np. do 300 μg w dawkowaniu raz na 3 tygodnie i 1,35 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc. w grupie leczonej raz na tydzień), jeżeli stężenie hemoglobiny zwiększyło się o więcej niż 1 g/l w ciągu 14 dni. W grupie otrzymującej Aranesp raz na 3 tygodnie 72% pacjentów wymagało zmniejszenia dawki, a w grupie leczonej raz na tydzień - 75% pacjentów. Badanie to potwierdza, że podawanie stałej dawki 500 μg produktu Aranesp raz na 3 tygodnie jest porównywalne z dawkowaniem raz na tydzień w odniesieniu do pacjentów otrzymujących przynajmniej jedno przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych od tygodnia piątego do końca cyklu leczenia.

W prospektywnym, randomizowanym badaniu klinicznym z placebo i podwójnie ślełą próbą, przeprowadzonym z udziałem 344 pacjentów z niedokrwistością, otrzymujących chemioterapię z powodu złośliwych procesów rozrostowych układu chłonnego, stwierdzono znaczne zmniejszenie konieczności przetoczeń krwi i poprawę odpowiedzi hemoglobiny na leczenie ($p < 0,001$). Stwierdzono także złagodzenie objawów zmęczenia mierzonych za pomocą funkcjonalnej skali zmęczenia podczas leczenia przeciwnowotworowego (Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue – FACT-fatigue).

Erytropoetyny są czynnikami wzrostu przede wszystkim stymulującymi produkcję erytrocytów. Receptory dla erytropoetyny mogą znajdować się na powierzchni różnych komórek nowotworowych.

W pięciu dużych kontrolowanych badaniach, przeprowadzonych z udziałem 2833 pacjentów, oceniano czas przeżycia i progresję nowotworu; cztery z nich były badaniami z podwójnie ślełą próbą i grupą kontrolną placebo, a jedno – badaniem otwartym. Do dwóch z nich rekrutowano pacjentów stosujących chemioterapię. W dwóch badaniach docelowe stężenie hemoglobiny wynosiło > 13 g/dl; w pozostałych trzech 12-14 g/dl. W badaniu otwartym nie stwierdzono żadnej różnicy odnośnie czasu całkowitego przeżycia między grupą pacjentów leczonych rekombinowaną ludzką erytropoetyną a grupą kontrolną. W czterech badaniach z grupą kontrolną placebo współczynniki ryzyka dla całkowitego przeżycia wahały się w zakresie od 1,25 do 2,47 na korzyść grupy kontrolnej. W badaniach tych wykazano niewytlumaczalne, konsekwentne i statystycznie istotne zwiększenie śmiertelności u pacjentów z niedokrwistością towarzyszącą różnym często spotykanym nowotworom, przyjmujących rekombinowaną ludzką erytropoetynę, w porównaniu z grupą kontrolną. Wyniku oceny czasu całkowitego przeżycia uzyskanego w tych badaniach nie można w sposób zadowalający wytłumaczyć istnieniem różnic w częstości występowania zakrzepicy i pokrewnych powikłań między pacjentami przyjmującymi rekombinowaną ludzką erytropoetynę a grupą kontrolną.

W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu fazy 3. z podwójnie ślełą próbą z udziałem 2549 dorosłych pacjentów z niedokrwistością otrzymujących chemioterapię w ramach leczenia niedrobnokomórkowego raka płuc (NSCLC) w stadium zaawansowanym, pacjentów zrandomizowano w stosunku 2:1 do grup przyjmujących darbepoetynę alfa lub placebo i leczono do osiągnięcia maksymalnego stężenia hemoglobiny 12 g/dl. Wyniki wykazały równoważność pierwszorzędnego punktu końcowego całkowitego czasu przeżycia z medianą czasu przeżycia wynoszącą w przypadku darbepoetyny alfa i placebo odpowiednio 9,5 miesiąca i 9,3 miesiąca (stratyfikowany współczynnik ryzyka 0,92; 95% CI: 0,83–1,01). Drugorzędowy punkt końcowy przeżycia bez progresji choroby

wynosił odpowiednio 4,8 miesiąca i 4,3 miesiąca (stratyfikowany współczynnik ryzyka 0,95; 95% CI: 0,87–1,04), wykluczając wstępnie zdefiniowane 15% zwiększenie ryzyka.

Przeprowadzono również systematyczną analizę danych ponad 9000 pacjentów z chorobą nowotworową uczestniczących w 57 badaniach klinicznych. W metaanalizie danych dotyczących czasu całkowitego przeżycia uzyskano współczynnik ryzyka rzędu 1,08 na korzyść grupy kontrolnej (95% przedział ufności: 0,99, 1,18; 42 badania, 8167 pacjentów).

U pacjentów leczonych rekombinowaną ludzką erytropoetyną obserwowano zwiększenie ryzyka względnego wystąpienia incydentów zakrzepowo-zatorowych (RR 1,67; 95% przedział ufności: 1,35, 2,06; 35 badań, 6769 pacjentów). Jest to zatem konsekwentny dowód wskazujący na możliwość wyrządzenia istotnej szkody pacjentom z chorobą nowotworową leczonym rekombinowaną ludzką erytropoetyną. Nie wiadomo, w jakim stopniu powyższe rezultaty można przełożyć na zalecenia, dotyczące podawania rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny pacjentom z chorobą nowotworową, stosującym chemioterapię w celu uzyskania docelowego stężenia hemoglobiny nie większego niż 13 g/dl, ponieważ do analizy włączono dane niewielkiej liczby pacjentów z tej populacji.

Wykonano również analizę uwzględniającą dane poszczególnych chorych obejmującą ponad 13 900 pacjentów z nowotworami złośliwymi (leczonych chemio-, radio-, chemioradioterapią lub nieleczonych), uczestniczących w 53 kontrolowanych badaniach klinicznych dotyczących różnych epoetyn. W wyniku przeprowadzenia metaanalizy danych dotyczących całkowitego przeżycia uzyskano punktowe oszacowanie hazardu względnego (ang. hazard ratio), które wyniosło 1,06 na korzyść grup kontrolnych (95% CI: 1,00; 1,12; 53 badania obejmujące 13 933 pacjentów), a u pacjentów z nowotworami otrzymujących chemioterapię hazard względny dla całkowitego przeżycia wyniósł 1,04 (95% CI: 0,97; 1,11; 38 badań obejmujących 10 441 pacjentów). Metaanalizy wskazują także konsekwentnie na znaczące zwiększenie ryzyka względnego zdarzeń zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z nowotworami złośliwymi otrzymujących rekombinowaną ludzką erytropoetynę (patrz punkt 4.4).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Z uwagi na większą zawartość węglowodanów, stężenie darbepoetyny alfa w krążeniu utrzymuje się powyżej minimalnego stężenia stymulacji erytropoezy dłużej, niż po podaniu równoważnej dawki r-HuEPO. Dzięki temu rzadsze dawkowanie darbepoetyny umożliwi uzyskanie tej samej odpowiedzi biologicznej.

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek

Właściwości farmakokinetyczne darbepoetyny alfa analizowano w badaniach klinicznych obejmujących pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, otrzymujących lek dożylnie lub podskórnym. Całkowity okres półtrwania darbepoetyny alfa wynosi 21 godzin (SD = 7,5) po podaniu dożylnym. Klirens darbepoetyny alfa wynosi 1,9 ml/h/kg mc. (SD = 0,56), a współczynnik objętości dystrybucji (V_{ss}) jest w przybliżeniu równy objętości osocza (50 ml/kg). Biodostępność po podaniu podskórnym wynosi 37%. Całkowity okres półtrwania darbepoetyny alfa podawanej podskórnym w dawkach od 0,6 do 2,1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc. raz na miesiąc wyniósł 73 godziny (SD = 24). Dłuższy całkowity okres półtrwania darbepoetyny alfa po podaniu podskórnym w stosunku do podania dożylnego wynika z procesów kinetycznych związanych z wchłanianiem po podaniu podskórnym. W badaniach klinicznych obserwowano niewielką kumulację w przypadku obu dróg podania. W badaniach przedklinicznych wykazano, że klirens nerkowy jest minimalny (wynosi do 2% klirensu całkowitego) i nie wpływa na okres półtrwania leku w surowicy.

W celu oceny wielkości dawki, utrzymującej stężenie hemoglobiny, analizowano dane pochodzące z badań klinicznych prowadzonych w Europie z udziałem 809 pacjentów otrzymujących Aranesp. Nie stwierdzono różnicy pomiędzy średnią dawką tygodniową podawaną dożylnie lub podskórnym.

Farmakokinetykę darbepoetyny alfa u dializowanych lub niedializowanych dzieci i młodzieży (w wieku od 2 do 16 lat) z przewlekłymi chorobami nerek oceniono dla okresów próbkowania trwających

do 2 tygodni (336 godzin), po podaniu produktu podskórnie lub dożylnie w jednej lub dwóch dawkach. Po zastosowaniu takiego samego okresu próbkowania uzyskane dane farmakokinetyczne i model farmakokinetyczny populacji wykazały, że farmakokinetyka darbepoetyny alfa u osób dorosłych oraz u dzieci i młodzieży z przewlekłymi chorobami nerek była zbliżona.

W fazie 1. badania farmakokinetycznego, po podaniu produktu dożylnie obserwowano różnicę w zakresie pola pod krzywą od 0 do nieskończoności ($AUC[0-\infty]$) u dzieci i osób dorosłych wynoszącą około 25%; różnica ta jednak była mniejsza niż obserwowana u dzieci dwukrotna wartość zakresu $AUC(0-\infty)$. Po podaniu produktu podskórnie wartości $AUC(0-\infty)$ u dzieci i dorosłych z przewlekłymi chorobami nerek były zbliżone. Po podaniu produktu podskórnie i dożylnie okres biologicznego półtrwania u dzieci i osób dorosłych z przewlekłymi chorobami nerek także był zbliżony.

Pacjenci z chorobą nowotworową otrzymujący chemioterapię

U pacjentów z chorobą nowotworową, po podskórnym podaniu darbepoetyny alfa w dawce 2,25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc. średnie stężenie szczytowe wynoszące 10,6 ng/ml ($SD = 5,9$) uzyskano po średnio 91 godzinach ($SD = 19,7$). Uzyskane parametry były zgodne z liniową charakterystyką farmakokinetyczną w szerokim zakresie dawek (od 0,5–8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc. tygodniowo do 3–9 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc. co dwa tygodnie). Parametry farmakokinetyczne nie uległy zmianie w czasie leczenia z zastosowaniem wielu dawek w okresie 12 tygodni (dawkowanie raz na tydzień lub raz na dwa tygodnie). W miarę zbliżania się do stanu równowagi stacjonarnej stwierdzono oczekiwane umiarkowane (< dwukrotne) zwiększenie stężenia w surowicy. Niemniej jednak nie doszło do niespodziewanej kumulacji wywołanej powtarzaniem dawkowaniem. Badanie farmakokinetyczne z udziałem pacjentów z anemią wywołaną chemioterapią, którzy otrzymywali podskórną darbepoetynę alfa w dawce 6,75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc. co trzy tygodnie w skojarzeniu z chemioterapią umożliwiło określenie charakterystyki całkowitego okresu półtrwania. W tym badaniu całkowity okres półtrwania wyniósł 74 godziny ($SD = 27$).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

We wszystkich badaniach prowadzonych na psach i szczurach stwierdzono, że darbepoetyna alfa powodowała znaczące zwiększenie wartości hemoglobiny, hematokrytu, ilości krwinek czerwonych i retikulocytów, co jest zgodne ze spodziewanym działaniem farmakologicznym. Uznano, że wszystkie zdarzenia niepożądane towarzyszące bardzo dużym dawkom leku, były związane z nadmiernym działaniem farmakologicznym (zmniejszoną perfuzją tkanek wywołaną nadmierną lepkością krwi). Obejmowały one włóknienie szpiku kostnego i przerost śledziona, jak również poszerzenie zespołu QRS w zapisie EKG, stwierdzone w badaniach na psach. Nie stwierdzono zaburzeń rytmu serca, ani zmian odstępu QT.

W warunkach *in vitro* oraz *in vivo* darbepoetyna alfa nie wykazywała działania genotoksycznego ani wpływu na proces proliferacji komórek niezwiązanych z układem krwiotwórczym. W badaniach przewlekłej toksyczności w żadnej z tkanek nie obserwowano działania sprzyjającego rozwojowi guzów nowotworowych ani niespodziewanego działania mitogennego. W długotrwałych badaniach na zwierzętach nie oceniano rakotwórczości darbepoetyny alfa.

W badaniach na szczurach i królikach nie stwierdzono istotnych klinicznie dowodów występowania szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój embrionalny i płodowy, przebieg porodu ani na rozwój w okresie poporodowym. Lek przenika przez łożysko w minimalnym stopniu. Nie stwierdzono wpływu na płodność.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu dwufosforan
Sodu wodorofosforan
Sodu chlorek

Polisorbat 80
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać i nie podawać produktu leczniczego w infuzji z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

W warunkach leczenia ambulatoryjnego po wyjęciu z lodówki Aranesp może być jednokrotnie przechowywany przez nie dłużej niż siedem dni w temperaturze pokojowej (do 25°C). Po wyjęciu z lodówki i osiągnięciu temperatury pokojowej (do 25°C), należy użyć w ciągu siedmiu dni lub wyrzucić.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Aranesp 10 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

0,4 ml roztworu do wstrzykiwań (25 µg/ml darbepoetyny alfa) w ampułko-strzykawce wykonanej ze szkła typu I zaopatrzonej w igłę stalową o rozmiarze 27 G. Opakowanie zawierające 1 lub 4 ampułko-strzykawki.

Aranesp 15 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

0,375 ml roztworu do wstrzykiwań (40 µg/ml darbepoetyny alfa) w ampułko-strzykawce wykonanej ze szkła typu I zaopatrzonej w igłę stalową o rozmiarze 27 G. Opakowanie zawierające 1 lub 4 ampułko-strzykawki.

Aranesp 20 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

0,5 ml roztworu do wstrzykiwań (40 µg/ml darbepoetyny alfa) w ampułko-strzykawce wykonanej ze szkła typu I zaopatrzonej w igłę stalową o rozmiarze 27 G. Opakowanie zawierające 1 lub 4 ampułko-strzykawki.

Aranesp 30 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

0,3 ml roztworu do wstrzykiwań (100 µg/ml darbepoetyny alfa) w ampułko-strzykawce wykonanej ze szkła typu I zaopatrzonej w igłę stalową o rozmiarze 27 G. Opakowanie zawierające 1 lub 4 ampułko-strzykawki.

Aranesp 40 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

0,4 ml roztworu do wstrzykiwań (100 µg/ml darbepoetyny alfa) w ampułko-strzykawce wykonanej ze szkła typu I zaopatrzonej w igłę stalową o rozmiarze 27 G. Opakowanie zawierające 1 lub 4 ampułko-strzykawki.

Aranesp 50 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

0,5 ml roztworu do wstrzykiwań (100 µg/ml darbepoetyny alfa) w ampułko-strzykawce wykonanej ze szkła typu I zaopatrzonej w igłę stalową o rozmiarze 27 G. Opakowanie zawierające 1 lub 4 ampułko-strzykawki.

Aranesp 60 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

0,3 ml roztworu do wstrzykiwań (200 µg/ml darbepoetyny alfa) w ampułko-strzykawce wykonanej ze szkła typu I zaopatrzonej w igłę stalową o rozmiarze 27 G. Opakowanie zawierające 1 lub 4 ampułko-strzykawki.

Aranesp 80 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

0,4 ml roztworu do wstrzykiwań (200 µg/ml darbepoetyny alfa) w ampułko-strzykawce wykonanej ze szkła typu I zaopatrzonej w igłę stalową o rozmiarze 27 G. Opakowanie zawierające 1 lub 4 ampułko-strzykawki.

Aranesp 100 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

0,5 ml roztworu do wstrzykiwań (200 µg/ml darbepoetyny alfa) w ampułko-strzykawce wykonanej ze szkła typu I zaopatrzonej w igłę stalową o rozmiarze 27 G. Opakowanie zawierające 1 lub 4 ampułko-strzykawkę.

Aranesp 130 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

0,65 ml roztworu do wstrzykiwań (200 µg/ml darbepoetyny alfa) w ampułko-strzykawce wykonanej ze szkła typu I zaopatrzonej w igłę stalową o rozmiarze 27 G. Opakowanie zawierające 1 lub 4 ampułko-strzykawkę.

Aranesp 150 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

0,3 ml roztworu do wstrzykiwań (500 µg/ml darbepoetyny alfa) w ampułko-strzykawce wykonanej ze szkła typu I zaopatrzonej w igłę stalową o rozmiarze 27 G. Opakowanie zawierające 1 lub 4 ampułko-strzykawkę.

Aranesp 300 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

0,6 ml roztworu do wstrzykiwań (500 µg/ml darbepoetyny alfa) w ampułko-strzykawce wykonanej ze szkła typu I zaopatrzonej w igłę stalową o rozmiarze 27 G. Opakowanie zawierające 1 lub 4 ampułko-strzykawkę.

Aranesp 500 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

1 ml roztworu do wstrzykiwań (500 µg/ml darbepoetyny alfa) w ampułko-strzykawce wykonanej ze szkła typu I zaopatrzonej w igłę stalową o rozmiarze 27 G. Opakowanie zawierające 1 lub 4 ampułko-strzykawkę.

Ampułko-strzykawkę mogą być dostępne w opakowaniu typu blister (1 i 4 w opakowaniu) z lub bez automatycznego zabezpieczenia igły, albo bez opakowania typu blister (tylko 1 w opakowaniu).

Nasadka na igłę w ampułko-strzykawce zawiera suchą, naturalną gumę (pochodną lateksu). Patrz punkt 4.4.

Aranesp 10 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

0,4 ml roztworu do wstrzykiwań (25 µg/ml darbepoetyny alfa) we wstrzykiwaczu zawierającym strzykawkę wykonaną ze szkła typu I zaopatrzoną w igłę stalową o rozmiarze 27 G. Opakowanie zawiera 1 lub 4 wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione.

Aranesp 15 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

0,375 ml roztworu do wstrzykiwań (40 µg/ml darbepoetyny alfa) we wstrzykiwaczu zawierającym strzykawkę wykonaną ze szkła typu I zaopatrzoną w igłę stalową o rozmiarze 27 G. Opakowanie zawiera 1 lub 4 wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione.

Aranesp 20 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

0,5 ml roztworu do wstrzykiwań (40 µg/ml darbepoetyny alfa) we wstrzykiwaczu zawierającym strzykawkę wykonaną ze szkła typu I zaopatrzoną w igłę stalową o rozmiarze 27 G. Opakowanie zawiera 1 lub 4 wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione.

Aranesp 30 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

0,3 ml roztworu do wstrzykiwań (100 µg/ml darbepoetyny alfa) we wstrzykiwaczu zawierającym strzykawkę wykonaną ze szkła typu I zaopatrzoną w igłę stalową o rozmiarze 27 G. Opakowanie zawiera 1 lub 4 wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione.

Aranesp 40 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

0,4 ml roztworu do wstrzykiwań (100 µg/ml darbepoetyny alfa) we wstrzykiwaczu zawierającym strzykawkę wykonaną ze szkła typu I zaopatrzoną w igłę stalową o rozmiarze 27 G. Opakowanie zawiera 1 lub 4 wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione.

Aranesp 50 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

0,5 ml roztworu do wstrzykiwań (100 µg/ml darbepoetyny alfa) we wstrzykiwaczu zawierającym strzykawkę wykonaną ze szkła typu I zaopatrzoną w igłę stalową o rozmiarze 27 G. Opakowanie zawiera 1 lub 4 wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione.

Aranesp 60 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

0,3 ml roztworu do wstrzykiwań (200 µg/ml darbepoetyny alfa) we wstrzykiwaczu zawierającym strzykawkę wykonaną ze szkła typu I zaopatrzoną w igłę stalową o rozmiarze 27 G. Opakowanie zawiera 1 lub 4 wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione.

Aranesp 80 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

0,4 ml roztworu do wstrzykiwań (200 µg/ml darbepoetyny alfa) we wstrzykiwaczu zawierającym strzykawkę wykonaną ze szkła typu I zaopatrzoną w igłę stalową o rozmiarze 27 G. Opakowanie zawiera 1 lub 4 wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione.

Aranesp 100 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

0,5 ml roztworu do wstrzykiwań (200 µg/ml darbepoetyny alfa) we wstrzykiwaczu zawierającym strzykawkę wykonaną ze szkła typu I zaopatrzoną w igłę stalową o rozmiarze 27 G. Opakowanie zawiera 1 lub 4 wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione.

Aranesp 130 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

0,65 ml roztworu do wstrzykiwań (200 µg/ml darbepoetyny alfa) we wstrzykiwaczu zawierającym strzykawkę wykonaną ze szkła typu I zaopatrzoną w igłę stalową o rozmiarze 27 G. Opakowanie zawiera 1 lub 4 wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione.

Aranesp 150 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

0,3 ml roztworu do wstrzykiwań (500 µg/ml darbepoetyny alfa) we wstrzykiwaczu zawierającym strzykawkę wykonaną ze szkła typu I zaopatrzoną w igłę stalową o rozmiarze 27 G. Opakowanie zawiera 1 lub 4 wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione.

Aranesp 300 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

0,6 ml roztworu do wstrzykiwań (500 µg/ml darbepoetyny alfa) we wstrzykiwaczu zawierającym strzykawkę wykonaną ze szkła typu I zaopatrzoną w igłę stalową o rozmiarze 27 G. Opakowanie zawiera 1 lub 4 wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione.

Aranesp 500 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

1 ml roztworu do wstrzykiwań (500 µg/ml darbepoetyny alfa) we wstrzykiwaczu zawierającym strzykawkę wykonaną ze szkła typu I zaopatrzoną w igłę stalową o rozmiarze 27 G. Opakowanie zawiera 1 lub 4 wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione.

Nasadka na igłę we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym zawiera suchą, naturalną gumę (pochodną lateksu). Patrz punkt 4.4.

Aranesp 25 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w fiolce

1 ml roztworu do wstrzykiwań (25 µg/ml darbepoetyny alfa) w fiolce wykonanej ze szkła typu I z korkiem z elastomeru laminowanym fluoropolimerem i z aluminiowym kapslem z zamknięciem typu flip-off. Opakowanie zawierające 1 lub 4 fiolki.

Aranesp 40 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w fiolce

1 ml roztworu do wstrzykiwań (40 µg/ml darbepoetyny alfa) w fiolce wykonanej ze szkła typu I z korkiem z elastomeru laminowanym fluoropolimerem i z aluminiowym kapslem z zamknięciem typu flip-off. Opakowanie zawierające 1 lub 4 fiolki.

Aranesp 60 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w fiolce

1 ml roztworu do wstrzykiwań (60 µg/ml darbepoetyny alfa) w fiolce wykonanej ze szkła typu I z korkiem z elastomeru laminowanym fluoropolimerem i z aluminiowym kapslem z zamknięciem typu flip-off. Opakowanie zawierające 1 lub 4 fiolki.

Aranesp 100 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w fiolce

1 ml roztworu do wstrzykiwań (100 µg/ml darbepoetyny alfa) w fiolce wykonanej ze szkła typu I z korkiem z elastomeru laminowanym fluoropolimerem i z aluminiowym kapslem z zamknięciem typu flip-off. Opakowanie zawierające 1 lub 4 fiolki.

Aranesp 200 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w fiolce

1 ml roztworu do wstrzykiwań (200 µg/ml darbepoetyny alfa) w fiolce wykonanej ze szkła typu I z korkiem z elastomeru laminowanym fluoropolimerem i z aluminiowym kapslem z zamknięciem typu flip-off. Opakowanie zawierające 1 lub 4 fiolki.

Aranesp 300 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w fiolce

1 ml roztworu do wstrzykiwań (300 µg/ml darbepoetyny alfa) w fiolce wykonanej ze szkła typu I z korkiem z elastomeru laminowanym fluoropolimerem i z aluminiowym kapslem z zamknięciem typu flip-off. Opakowanie zawierające 1 lub 4 fiolki.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Pudełko tekturowe zawiera ulotkę i pełną instrukcję użycia i przygotowania.

Aranesp (SureClick) półautomatyczny wstrzykiwacz napełniony zawiera całkowitą dawkę dla każdej prezentacji.

Aranesp jest produktem jałowym, niezawierającym środków konserwujących. Nie należy podawać więcej niż jedną dawkę. Wszelkie pozostałości leku należy usunąć.

Przed podaniem produktu Aranesp należy upewnić się, że roztwór nie zawiera widocznych drobin. Do podania nadają się wyłącznie roztwory bezbarwne, przejrzyste lub lekko opalizujące. Nie wstrząsać. Przed wstrzyknięciem odstawić pojemnik do osiągnięcia temperatury pokojowej.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Aranesp 10 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

EU/1/01/185/001 1 opakowanie typu blister

EU/1/01/185/002 4 opakowania typu blister

EU/1/01/185/033 1 opakowanie bez blistra

EU/1/01/185/074 1 opakowanie typu blister z zabezpieczeniem igły

EU/1/01/185/075 4 opakowania typu blister z zabezpieczeniem igły

Aranesp 15 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

EU/1/01/185/003 1 opakowanie typu blister

EU/1/01/185/004 4 opakowania typu blister

EU/1/01/185/034 1 opakowanie bez blistra

EU/1/01/185/076 1 opakowanie typu blister z zabezpieczeniem igły

EU/1/01/185/077 4 opakowania typu blister z zabezpieczeniem igły

Aranesp 20 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

EU/1/01/185/005 1 opakowanie typu blister

EU/1/01/185/006 4 opakowania typu blister

EU/1/01/185/035 1 opakowanie bez blistra

EU/1/01/185/078 1 opakowanie typu blister z zabezpieczeniem igły

EU/1/01/185/079 4 opakowania typu blister z zabezpieczeniem igły

Aranesp 30 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

EU/1/01/185/007 1 opakowanie typu blister

EU/1/01/185/008 4 opakowania typu blister

EU/1/01/185/036 1 opakowanie bez blistra

EU/1/01/185/080 1 opakowanie typu blister z zabezpieczeniem igły

EU/1/01/185/081 4 opakowania typu blister z zabezpieczeniem igły

Aranesp 40 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

EU/1/01/185/009 1 opakowanie typu blister

EU/1/01/185/010 4 opakowania typu blister

EU/1/01/185/037 1 opakowanie bez blistra
EU/1/01/185/082 1 opakowanie typu blister z zabezpieczeniem igły
EU/1/01/185/083 4 opakowania typu blister z zabezpieczeniem igły
Aranesp 50 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
EU/1/01/185/011 1 opakowanie typu blister
EU/1/01/185/012 4 opakowania typu blister
EU/1/01/185/038 1 opakowanie bez blistra
EU/1/01/185/084 1 opakowanie typu blister z zabezpieczeniem igły
EU/1/01/185/085 4 opakowania typu blister z zabezpieczeniem igły
Aranesp 60 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
EU/1/01/185/013 1 opakowanie typu blister
EU/1/01/185/014 4 opakowania typu blister
EU/1/01/185/039 1 opakowanie bez blistra
EU/1/01/185/086 1 opakowanie typu blister z zabezpieczeniem igły
EU/1/01/185/087 4 opakowania typu blister z zabezpieczeniem igły
Aranesp 80 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
EU/1/01/185/015 1 opakowanie typu blister
EU/1/01/185/016 4 opakowania typu blister
EU/1/01/185/040 1 opakowanie bez blistra
EU/1/01/185/088 1 opakowanie typu blister z zabezpieczeniem igły
EU/1/01/185/089 4 opakowania typu blister z zabezpieczeniem igły
Aranesp 100 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
EU/1/01/185/017 1 opakowanie typu blister
EU/1/01/185/018 4 opakowania typu blister
EU/1/01/185/041 1 opakowanie bez blistra
EU/1/01/185/090 1 opakowanie typu blister z zabezpieczeniem igły
EU/1/01/185/091 4 opakowania typu blister z zabezpieczeniem igły
Aranesp 130 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
EU/1/01/185/069 1 opakowanie typu blister
EU/1/01/185/070 4 opakowania typu blister
EU/1/01/185/071 1 opakowanie bez blistra
EU/1/01/185/092 1 opakowanie typu blister z zabezpieczeniem igły
EU/1/01/185/093 4 opakowania typu blister z zabezpieczeniem igły
Aranesp 150 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
EU/1/01/185/019 1 opakowanie typu blister
EU/1/01/185/020 4 opakowania typu blister
EU/1/01/185/042 1 opakowanie bez blistra
EU/1/01/185/094 1 opakowanie typu blister z zabezpieczeniem igły
EU/1/01/185/095 4 opakowania typu blister z zabezpieczeniem igły
Aranesp 300 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
EU/1/01/185/021 1 opakowanie typu blister
EU/1/01/185/022 4 opakowania typu blister
EU/1/01/185/043 1 opakowanie bez blistra
EU/1/01/185/096 1 opakowanie typu blister z zabezpieczeniem igły
EU/1/01/185/097 4 opakowania typu blister z zabezpieczeniem igły
Aranesp 500 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
EU/1/01/185/031 1 opakowanie typu blister
EU/1/01/185/032 4 opakowania typu blister
EU/1/01/185/044 1 opakowanie bez blistra
EU/1/01/185/098 1 opakowanie typu blister z zabezpieczeniem igły
EU/1/01/185/099 4 opakowania typu blister z zabezpieczeniem igły
Aranesp 10 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
EU/1/01/185/045 1 pudełko
EU/1/01/185/057 4 pudełka
Aranesp 15 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
EU/1/01/185/046 1 pudełko
EU/1/01/185/058 4 pudełka

Aranesp 20 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
EU/1/01/185/047 1 pudełko
EU/1/01/185/059 4 pudełka

Aranesp 30 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
EU/1/01/185/048 1 pudełko
EU/1/01/185/060 4 pudełka

Aranesp 40 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
EU/1/01/185/049 1 pudełko
EU/1/01/185/061 4 pudełka

Aranesp 50 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
EU/1/01/185/050 1 pudełko
EU/1/01/185/062 4 pudełka

Aranesp 60 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
EU/1/01/185/051 1 pudełko
EU/1/01/185/063 4 pudełka

Aranesp 80 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
EU/1/01/185/052 1 pudełko
EU/1/01/185/064 4 pudełka

Aranesp 100 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
EU/1/01/185/053 1 pudełko
EU/1/01/185/065 4 pudełka

Aranesp 130 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
EU/1/01/185/072 1 pudełko
EU/1/01/185/073 4 pudełka

Aranesp 150 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
EU/1/01/185/054 1 pudełko
EU/1/01/185/066 4 pudełka

Aranesp 300 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
EU/1/01/185/055 1 pudełko
EU/1/01/185/067 4 pudełka

Aranesp 500 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
EU/1/01/185/056 1 pudełko
EU/1/01/185/068 4 pudełka

Aranesp 25 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w fiolce
EU/1/01/185/100 1 opakowanie
EU/1/01/185/101 4 opakowania

Aranesp 40 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w fiolce
EU/1/01/185/102 1 opakowanie
EU/1/01/185/103 4 opakowania

Aranesp 60 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w fiolce
EU/1/01/185/104 1 opakowanie
EU/1/01/185/105 4 opakowania

Aranesp 100 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w fiolce
EU/1/01/185/106 1 opakowanie
EU/1/01/185/107 4 opakowania

Aranesp 200 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w fiolce
EU/1/01/185/108 1 opakowanie
EU/1/01/185/109 4 opakowania

Aranesp 300 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w fiolce
EU/1/01/185/110 1 opakowanie
EU/1/01/185/111 4 opakowania

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 8 czerwca 2001

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 maja 2006

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Luty 2021

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.