

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Aranesp 10 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce.
Aranesp 15 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce.
Aranesp 20 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce.
Aranesp 30 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce.
Aranesp 40 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce.
Aranesp 50 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce.
Aranesp 60 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce.
Aranesp 80 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce.
Aranesp 100 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce.
Aranesp 130 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce.
Aranesp 150 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce.
Aranesp 300 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce.
Aranesp 500 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce.

Aranesp 10 mikrogramů, injekční roztok v předplněném peru.
Aranesp 15 mikrogramů, injekční roztok v předplněném peru.
Aranesp 20 mikrogramů, injekční roztok v předplněném peru.
Aranesp 30 mikrogramů, injekční roztok v předplněném peru.
Aranesp 40 mikrogramů, injekční roztok v předplněném peru.
Aranesp 50 mikrogramů, injekční roztok v předplněném peru.
Aranesp 60 mikrogramů, injekční roztok v předplněném peru.
Aranesp 80 mikrogramů, injekční roztok v předplněném peru.
Aranesp 100 mikrogramů, injekční roztok v předplněném peru.
Aranesp 130 mikrogramů, injekční roztok v předplněném peru.
Aranesp 150 mikrogramů, injekční roztok v předplněném peru.
Aranesp 300 mikrogramů, injekční roztok v předplněném peru.
Aranesp 500 mikrogramů, injekční roztok v předplněném peru.

Aranesp 25 mikrogramů injekční roztok v injekční lahvičce.
Aranesp 40 mikrogramů injekční roztok v injekční lahvičce.
Aranesp 60 mikrogramů injekční roztok v injekční lahvičce.
Aranesp 100 mikrogramů injekční roztok v injekční lahvičce.
Aranesp 200 mikrogramů injekční roztok v injekční lahvičce.
Aranesp 300 mikrogramů injekční roztok v injekční lahvičce.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Aranesp 10 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje darbepoetinum alfa 10 mikrogramů (darbepoetin alfa) v 0,4 ml (25 µg/ml).

Aranesp 15 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje darbepoetinum alfa 15 mikrogramů (darbepoetin alfa) v 0,375 ml (40 µg/ml).

Aranesp 20 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje darbepoetinum alfa 20 mikrogramů (darbepoetin alfa) v 0,5 ml (40 µg/ml).

Aranesp 30 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje darbepoetinum alfa 30 mikrogramů (darbepoetin alfa) v 0,3 ml (100 µg/ml).

Aranesp 40 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje darbepoetinum alfa 40 mikrogramů (darbepoetin alfa) v 0,4 ml (100 µg/ml).

Aranesp 50 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje darbepoetinum alfa 50 mikrogramů (darbepoetin alfa) v 0,5 ml (100 µg/ml).

Aranesp 60 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje darbepoetinum alfa 60 mikrogramů (darbepoetin alfa) v 0,3 ml (200 µg/ml).

Aranesp 80 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje darbepoetinum alfa 80 mikrogramů (darbepoetin alfa) v 0,4 ml (200 µg/ml).

Aranesp 100 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje darbepoetinum alfa 100 mikrogramů (darbepoetin alfa) v 0,5 ml (200 µg/ml).

Aranesp 130 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje darbepoetinum alfa 130 mikrogramů (darbepoetin alfa) v 0,65 ml (200 µg/ml).

Aranesp 150 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje darbepoetinum alfa 150 mikrogramů (darbepoetin alfa) v 0,3 ml (500 µg/ml).

Aranesp 300 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje darbepoetinum alfa 300 mikrogramů (darbepoetin alfa) v 0,6 ml (500 µg/ml).

Aranesp 500 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje darbepoetinum alfa 500 mikrogramů (darbepoetin alfa) v 1 ml (500 µg/ml).

Aranesp 10 mikrogramů injekční roztok v předplněném peru

Jedno předplněné pero obsahuje darbepoetinum alfa 10 mikrogramů (darbepoetin alfa) v 0,4 ml (25 µg/ml).

Aranesp 15 mikrogramů injekční roztok v předplněném peru

Jedno předplněné pero obsahuje darbepoetinum alfa 15 mikrogramů (darbepoetin alfa) v 0,375 ml (40 µg/ml).

Aranesp 20 mikrogramů injekční roztok v předplněném peru

Jedno předplněné pero obsahuje darbepoetinum alfa 20 mikrogramů (darbepoetin alfa) v 0,5 ml (40 µg/ml).

Aranesp 30 mikrogramů injekční roztok v předplněném peru

Jedno předplněné pero obsahuje darbepoetinum alfa 30 mikrogramů (darbepoetin alfa) v 0,3 ml (100 µg/ml).

Aranesp 40 mikrogramů injekční roztok v předplněném peru

Jedno předplněné pero obsahuje darbepoetinum alfa 40 mikrogramů (darbepoetin alfa) v 0,4 ml (100 µg/ml).

Aranesp 50 mikrogramů injekční roztok v předplněném peru

Jedno předplněné pero obsahuje darbepoetinum alfa 50 mikrogramů (darbepoetin alfa) v 0,5 ml (100 µg/ml).

Aranesp 60 mikrogramů injekční roztok v předplněném peru

Jedno předplněné pero obsahuje darbepoetinum alfa 60 mikrogramů (darbepoetin alfa) v 0,3 ml (200 µg/ml).

Aranesp 80 mikrogramů injekční roztok v předplněném peru

Jedno předplněné pero obsahuje darbepoetinum alfa 80 mikrogramů (darbepoetin alfa) v 0,4 ml (200 µg/ml).

Aranesp 100 mikrogramů injekční roztok v předplněném peru

Jedno předplněné pero obsahuje darbepoetinum alfa 100 mikrogramů (darbepoetin alfa) v 0,5 ml (200 µg/ml).

Aranesp 130 mikrogramů injekční roztok v předplněném peru

Jedno předplněné pero obsahuje darbepoetinum alfa 130 mikrogramů (darbepoetin alfa) v 0,65 ml (200 µg/ml).

Aranesp 150 mikrogramů injekční roztok v předplněném peru

Jedno předplněné pero obsahuje darbepoetinum alfa 150 mikrogramů (darbepoetin alfa) v 0,3 ml (500 µg/ml).

Aranesp 300 mikrogramů injekční roztok v předplněném peru

Jedno předplněné pero obsahuje darbepoetinum alfa 300 mikrogramů (darbepoetin alfa) v 0,6 ml (500 µg/ml).

Aranesp 500 mikrogramů injekční roztok v předplněném peru

Jedno předplněné pero obsahuje darbepoetinum alfa 500 mikrogramů (darbepoetin alfa) v 1 ml (500 µg/ml).

Aranesp 25 mikrogramů injekční roztok v injekční lahvičce

Jedna injekční lahvička obsahuje darbepoetinum alfa 25 mikrogramů (darbepoetin alfa) v 1 ml (25 µg/ml).

Aranesp 40 mikrogramů injekční roztok v injekční lahvičce

Jedna injekční lahvička obsahuje darbepoetinum alfa 40 mikrogramů (darbepoetin alfa) v 1 ml (40 µg/ml).

Aranesp 60 mikrogramů injekční roztok v injekční lahvičce

Jedna injekční lahvička obsahuje darbepoetinum alfa 60 mikrogramů (darbepoetin alfa) v 1 ml (60 µg/ml).

Aranesp 100 mikrogramů injekční roztok v injekční lahvičce

Jedna injekční lahvička obsahuje darbepoetinum alfa 100 mikrogramů (darbepoetin alfa) v 1 ml (100 µg/ml).

Aranesp 200 mikrogramů injekční roztok v injekční lahvičce

Jedna injekční lahvička obsahuje darbepoetinum alfa 200 mikrogramů (darbepoetin alfa) v 1 ml (200 µg/ml).

Aranesp 300 mikrogramů injekční roztok v injekční lahvičce

Jedna injekční lahvička obsahuje darbepoetinum alfa 300 mikrogramů (darbepoetin alfa) v 1 ml (300 µg/ml).

Darbepoetin alfa je vyroben genovou technologií v ovariálních buňkách čínského křečička (CHO-K1).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce) v předplněné injekční stříkačce.

Injekční roztok (injekce) v předplněném peru (SureClick).

Injekční roztok (injekce) v injekční lahvičce.

Čirý, bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba symptomatické anémie doprovázející chronické selhání ledvin u dospělých a dětských pacientů (viz bod 4.2).

Léčba symptomatické anémie u dospělých pacientů s maligním nádorovým onemocněním nemyeloidního typu, kteří dostávají chemoterapii.

4.2 Dávkování a způsob podání

Terapie přípravkem Aranesp má být zahajována lékařem se zkušenostmi ve výše uvedených indikacích.

Dávkování

Léčba symptomatické anémie u dospělých a dětských pacientů s chronickým selháním ledvin

Symptomy a následky anémie mohou být různé podle věku, pohlaví a celkové závažnosti nemoci; je nezbytné, aby lékař individuálně zvážil průběh nemoci a stav pacienta. Aranesp má být podáván buď subkutánně, nebo intravenózně pro zvýšení hemoglobinu na hladinu ne vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l). U nedialyzovaných pacientů je upřednostňováno subkutánní podání z důvodu zamezení vpichů do periferních žil.

Je třeba pacienty pečlivě sledovat, aby byla zajištěna adekvátní kontrola symptomů anémie za použití co nejnižší schválené dávky přípravku Aranesp při současném udržení koncentrace hemoglobinu nižší nebo rovné 12 g/dl (7,5 mmol/l). U pacientů s chronickým selháním ledvin je třeba zvyšovat dávky přípravku Aranesp opatrně. U pacientů se slabou odpovědí hemoglobinu na Aranesp je třeba zvážit alternativní vysvětlení pro tuto slabou odpověď (viz body 4.4 a 5.1).

Z důvodu individuálních rozdílů mezi pacienty mohou být příležitostně pozorovány koncentrace hemoglobinu vyšší či nižší než požadované. Variabilita hodnot hemoglobinu má být řešena pomocí úprav dávkování, přičemž cílová hladina hemoglobinu je mezi 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je třeba vyvarovat se koncentrace hemoglobinu trvale vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l); níže je popsána úprava dávky v případě, kdy jsou pozorovány koncentrace hemoglobinu převyšující 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je třeba se vyhnout vzestupu hemoglobinu o více než 2 g/dl (1,25 mmol/l) za čtyři týdny. V případě, že k němu dojde, je třeba upravit dávkování, jak je uvedeno.

Léčbu přípravkem Aranesp rozdělujeme do dvou stupňů, na korekční a udržovací fázi: Pokyny jsou samostatné pro dospělé a dětské pacienty.

Dospělí pacienti s chronickým selháním ledvin

Korekční fáze:

Úvodní dávka pro subkutánní i intravenózní aplikaci je 0,45 µg/kg tělesné hmotnosti v jedné injekci podávaná jednou týdně. V případě, že je lék podáván nedialyzovaným pacientům, mohou být následující úvodní dávky také podávány v jedné subkutánní injekci: 0,75 µg/kg jednou za dva týdny nebo 1,5 µg/kg jednou za měsíc. Pokud vzestup koncentrace hemoglobinu není dostatečný (nižší než 1 g/dl (0,6 mmol/l) za čtyři týdny) zvyšte dávku přibližně o 25 %. Dávka nesmí být zvýšena častěji než jednou za čtyři týdny.

Pokud vzestup koncentrace hemoglobinu je vyšší než 2 g/dl (1,25 mmol/l) za čtyři týdny, snižte dávku přibližně o 25 %. Pokud koncentrace hemoglobinu překročí 12 g/dl (7,5 mmol/l), je třeba zvážit snížení dávky. Jestliže hemoglobin stále stoupá, dávka má být snížena přibližně o 25 %. Pokud hemoglobin stoupá i po snížení dávky, léčba má být dočasně vysazena, dokud se hladina hemoglobinu nezačne snižovat. V ten okamžik má být léčba znovu zahájena, a to dávkou přibližně o 25 % nižší než předchozí dávka.

Koncentrace hemoglobinu je nutné sledovat jednou týdně nebo jednou za 2 týdny, dokud nebudou stabilní. V dalším průběhu je možno hemoglobin kontrolovat v delších intervalech.

Udržovací fáze:

U dialyzovaných pacientů je možno pokračovat s dávkami přípravku Aranesp v jedné injekci jednou týdně nebo jednou za dva týdny. Dialyzovaným pacientům, kteří přecházejí z aplikace přípravku Aranesp jedenkrát týdně na jedenkrát za dva týdny má být zpočátku podávána dávka odpovídající dvojnásobku dávky podávané jedenkrát týdně.

U nedialyzovaných pacientů se může pokračovat s podáváním přípravku Aranesp v jedné injekci jednou týdně nebo jednou za dva týdny nebo jednou měsíčně. Pokud je u pacientů léčených přípravkem Aranesp jednou za dva týdny dosaženo požadované koncentrace hemoglobinu, může být Aranesp podáván subkutánně jednou měsíčně, počáteční dávka přitom odpovídá dvojnásobku předchozí dávky podávané jednou za dva týdny.

Dávkování má být upravováno tak, aby byla udržena požadovaná koncentrace hemoglobinu.

Pokud je nutné dávku přizpůsobit, aby bylo možné koncentrace hemoglobinu udržet na žádoucích hodnotách, doporučuje se dávku upravit přibližně o 25 %.

Pokud bude vzestup hladiny hemoglobinu vyšší než 2 g/dl (1,25 mmol/l) v průběhu čtyř týdnů, snižte v závislosti na rychlosti vzestupu dávku asi o 25 %. Pokud koncentrace hemoglobinu překročí 12 g/dl (7,5 mmol/l), je třeba zvážit snížení dávky. Jestliže hemoglobin stále stoupá, dávka má být snížena přibližně o 25 %. Pokud hemoglobin stoupá i po snížení dávky, léčba má být dočasně vysazena, dokud se hladina hemoglobinu nezačne snižovat. V ten okamžik má být léčba znovu zahájena, a to dávkou přibližně o 25 % nižší než předchozí dávka.

Po každé změně dávky nebo dávkovacího intervalu je nutné kontrolovat koncentrace hemoglobinu po týdnu nebo každý druhý týden. Změna dávky během udržovacího období léčby by se neměla provádět častěji než jednou za dva týdny.

Při změně způsobu podání se musí použít stejná dávka a koncentrace hemoglobinu je nutné kontrolovat jednou týdně nebo jednou za 2 týdny, aby bylo možné případně upravit dávku a udržet hemoglobin na žádoucích hodnotách.

Klinickými studiemi bylo prokázáno, že dospělí pacienti léčení pomocí r-HuEPO jedenkrát, dvakrát nebo třikrát týdně mohou přejít na terapii přípravkem Aranesp jedenkrát týdně nebo jedenkrát za dva týdny. Úvodní týdenní dávku přípravku Aranesp ($\mu\text{g}/\text{týden}$) lze vypočítat vydělením celkové týdenní dávky r-HuEPO (IU/týden) číslem 200. Úvodní dávku přípravku Aranesp pro podávání jedenkrát za dva týdny ($\mu\text{g}/\text{jedenkrát za dva týdny}$) lze určit vydělením celkové dávky r-HuEPO podané v průběhu dvou týdnů číslem 200. Z důvodu individuálních rozdílů je dále zapotřebí provést titraci na optimální terapeuticky účinnou dávku pro daného pacienta. Pokud dochází k převedení léčby z r-HuEPO na Aranesp, je zapotřebí kontrolovat koncentrace hemoglobinu jednou týdně nebo jednou za 2 týdny a je nutné použít stejný způsob podání.

Pediatrická populace s chronickým selháním ledvin

Léčba dětských pacientů mladších než 1 rok nebyla studována v randomizovaných klinických studiích (viz bod 5.1).

Korekční fáze:

Pro pacienty od 1 roku je úvodní dávka pro subkutánní i intravenózní aplikaci 0,45 $\mu\text{g}/\text{kg}$ tělesné hmotnosti v jedné injekci podávaná jednou týdně. V případě, že je lék podáván nedialyzovaným pacientům, může být zahajovací dávka 0,75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ podávána v jedné subkutánní injekci jednou za dva týdny. Pokud vzestup hemoglobinu není dostatečný (nižší než 1 g/dl (0,6 mmol/l) za čtyři týdny) zvyšte dávku přibližně o 25 %. Dávka nesmí být zvýšena častěji než jednou za čtyři týdny.

Pokud vzestup hemoglobinu je vyšší než 2 g/dl (1,25 mmol/l) za čtyři týdny, snižte dávku přibližně o 25 %, podle rychlosti vzestupu. Pokud koncentrace hemoglobinu překročí 12 g/dl (7,5 mmol/l), je třeba zvážit snížení dávky. Jestliže hemoglobin stále stoupá, dávka má být snížena přibližně o 25 %. Pokud hemoglobin stoupá i po snížení dávky, léčba má být dočasně vysazena, dokud se hladina hemoglobinu nezačne snižovat. V ten okamžik má být léčba znovu zahájena, a to dávkou přibližně o 25 % nižší než předchozí dávka.

Hodnotu hemoglobinu je nutné sledovat jednou týdně nebo jednou za 2 týdny, dokud nebude stabilní. V dalším průběhu je možno hemoglobin kontrolovat v delších intervalech.

Korekce anémie u dětských pacientů dávkami přípravku Aranesp jednou měsíčně nebyla studována.

Udržovací fáze:

Pro dětské pacienty od 1 roku v udržovací fázi je možno pokračovat s dávkami přípravku Aranesp v jedné injekci jednou týdně nebo jednou za dva týdny. Pacienti mladší 6 let mohou potřebovat k udržení koncentrace hemoglobinu vyšší dávky než pacienti starší. Dialyzovaným pacientům, kteří přecházejí z aplikace přípravku Aranesp jedenkrát týdně na jedenkrát za dva týdny má být zpočátku podávána dávka odpovídající dvojnásobku dávky podávané jedenkrát týdně.

Pokud je u nedialyzovaných pacientů ve věku 11 let a více dosaženo požadované koncentrace hemoglobinu dávkou jednou za dva týdny, může být Aranesp podáván subkutánně jednou měsíčně, počáteční dávka přitom odpovídá dvojnásobku předchozí dávky podávané jednou za dva týdny.

Klinická data dětských pacientů léčených pomocí r-HuEPO dvakrát nebo třikrát týdně prokázala, že mohou přejít na terapii přípravkem Aranesp jedenkrát týdně a pacienti léčení pomocí r-HuEPO jedenkrát týdně mohou přejít na terapii přípravkem Aranesp jedenkrát za dva týdny. Úvodní týdenní dětskou dávku přípravku Aranesp ($\mu\text{g}/\text{týden}$) lze vypočítat vydělením celkové týdenní dávky r-HuEPO (IU/týden) číslem 240. Úvodní dvoutýdenní dávku přípravku Aranesp ($\mu\text{g}/\text{každý druhý týden}$) lze vypočítat vydělením celkové kumulativní dávky r-HuEPO podané za dobu dvou týdnů číslem 240. Z důvodu individuálních rozdílů je dále zapotřebí provést titraci na optimální terapeuticky účinnou dávku pro daného pacienta. Pokud dochází k převedení léčby z r-HuEPO na Aranesp, je zapotřebí kontrolovat koncentrace hemoglobinu jednou týdně nebo jednou za 2 týdny a je nutné použít stejný způsob podání.

Dávkování má být upravováno tak, aby byla udržena požadovaná koncentrace hemoglobinu.

Pokud je nutné dávku přizpůsobit, aby bylo možné hemoglobin udržet na žádoucích hodnotách, doporučuje se dávku upravit přibližně o 25 %.

Pokud bude vzestup hladiny hemoglobinu vyšší než 2 g/dl (1,25 mmol/l) v průběhu čtyř týdnů, snižte v závislosti na rychlosti vzestupu dávku asi o 25 %. Pokud koncentrace hemoglobinu překročí 12 g/dl (7,5 mmol/l), je třeba zvážit snížení dávky. Jestliže hemoglobin stále stoupá, dávka má být snížena přibližně o 25 %. Pokud hemoglobin stoupá i po snížení dávky, léčba má být dočasně vysazena, dokud se hladina hemoglobinu nezačne snižovat. V ten okamžik má být léčba znovu zahájena, a to dávkou přibližně o 25 % nižší než předchozí dávka.

Pacienty zahajující dialýzu během léčby přípravkem Aranesp je třeba pečlivě sledovat, aby byla zajištěna adekvátní kontrola hladiny hemoglobinu.

Po každé změně dávky nebo dávkovacího intervalu je nutné kontrolovat koncentrace hemoglobinu po týdně nebo každý druhý týden. Změna dávky během udržovacího období léčby by se neměla provádět častěji než jednou za dva týdny.

Při změně způsobu podání se musí použít stejná dávka a koncentrace hemoglobinu je nutné kontrolovat jednou týdně nebo jednou za 2 týdny, aby bylo možné případně upravit dávku a udržet hemoglobin na žádoucích hodnotách.

Léčba symptomatické anémie navozené chemoterapií u pacientů s maligním nádorovým onemocněním

Pacientům s anémií (např. koncentrace hemoglobinu ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) má být Aranesp aplikován subkutánní injekcí pro zvýšení hemoglobinu na hladinu ne vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l). Symptomy a následky anémie mohou být různé podle věku, pohlaví a celkové závažnosti nemoci; je nezbytné, aby lékař individuálně zvážil průběh nemoci a stav pacienta.

Z důvodu individuálních rozdílů mezi pacienty mohou být příležitostně pozorovány koncentrace hemoglobinu vyšší či nižší než požadované. Variabilita hodnot hemoglobinu má být řešena pomocí úprav dávkování, přičemž cílová hladina hemoglobinu je mezi 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je třeba vyvarovat se koncentrace hemoglobinu trvale vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l); níže je popsána úprava dávky v případě, kdy jsou pozorovány koncentrace hemoglobinu převyšující 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Doporučená úvodní dávka je 500 µg (6,75 µg/kg) podávaná jednou za tři týdny nebo podávání 2,25 µg/kg tělesné hmotnosti jednou týdně. Není-li klinická odpověď pacienta (únava, koncentrace hemoglobinu) po 9 týdnech léčby dostatečná, nebude pravděpodobně další léčba účinná.

Léčba přípravkem Aranesp má být ukončena přibližně čtyři týdny po ukončení chemoterapie.

Jakmile bylo u pacienta dosaženo terapeutického cíle, dávka přípravku má být snížena o 25 až 50 %, aby byla zajištěna hladina hemoglobinu na úrovni omezující symptomy anémie za použití nejnížší schválené dávky přípravku Aranesp. Je třeba zvážit titraci dávky mezi 500 µg, 300 µg a 150 µg.

Pacienti musí být pečlivě monitorováni, pokud koncentrace hemoglobinu převyší 12 g/dl (7,5 mmol/l), dávka má být snížena přibližně o 25-50 %. Pokud hladina hemoglobinu přesáhne 13 g/dl (8,1 mmol/l), léčba přípravkem Aranesp má být dočasně přerušena. Poté, co hladina hemoglobinu klesne na 12 g/dl (7,5 mmol/l) nebo níže, léčba má být znovu zahájena dávkou přibližně o 25 % nižší než předchozí dávka.

Bude-li během 4 týdnů vzestup hladiny hemoglobinu vyšší než 2 g/dl (1,25 mmol/l), dávka přípravku má být snížena o 25 až 50 %.

Způsob podání

Přípravek Aranesp může být podáván subkutánně pacientem nebo pečovatelem poté, co byl vyškolen lékařem, zdravotní sestrou nebo lékárníkem.

Aranesp 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 130, 150, 300, 500 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Aranesp se podává subkutánně nebo intravenózně tak, jak je popsáno v dávkování.

Měňte místa vpichu a aplikujte pomalu, aby podání léku nebylo nepříjemné.

Aranesp se dodává připravený k okamžitému použití v předplněné injekční stříkačce.

Aranesp 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 130, 150, 300, 500 mikrogramů injekční roztok v předplněném peru

Aranesp v předplněném peru je určen pouze k subkutánnímu podání.

Měňte místa vpichu, aby podání léku nebylo nepříjemné.

Aranesp se dodává připravený k okamžitému použití v předplněném peru.

Aranesp 25, 40, 60, 100, 200, 300 mikrogramů injekční roztok v injekční lahvičce

Aranesp se podává subkutánně nebo intravenózně tak, jak je popsáno v dávkování.

Měňte místa vpichu a aplikujte pomalu, aby podání léku nebylo nepříjemné.

Aranesp se dodává připravený k okamžitému použití v injekční lahvičce.

Pokyny k použití přípravku, zacházení s ním a k jeho likvidaci jsou uvedeny v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersensitivita na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Neuspokojivě léčená hypertenze.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecné

Pro lepší dohledatelnost erythropoezu stimulujících faktorů (ESA) se má v dokumentaci pacienta zřetelně zaznamenávat (nebo uvádět) obchodní název podaného ESA.

U všech pacientů, zvláště během zahájení léčby přípravkem Aranesp, je zapotřebí kontrolovat krevní tlak. Pokud je krevní tlak obtížně kontrolovatelný zavedením vhodných opatření, poklesu hemoglobinu může být dosaženo snížením nebo pozdržením dávky přípravku Aranesp (viz bod 4.2). U pacientů s chronickým selháním ledvin léčených přípravkem Aranesp byly pozorovány případy závažné hypertenze zahrnující hypertenzní krizi, hypertenzní encefalopatii a křeče.

Aby byla zaručena efektivní erythropoeza, má být u všech pacientů vyšetřena hladina železa, a to před léčbou i během léčby a má být zváženo případné doplňkové podávání přípravků železa.

Absence odpovědi na léčbu přípravkem Aranesp by měla být pobídkou k hledání příčiny. Nedostatek železa, kyseliny listové nebo vitamínu B12 snižuje účinnost ESA a má být upraven. Odpověď na terapii erythropoetinem může být také nepříznivě ovlivněna interkurentní infekcí, zánětlivým procesem nebo traumatem, okultní krevní ztrátou, hemolýzou, těžkou otravou hliníkem, vlastním hematologickým onemocněním nebo fibrózou kostní dřeně. Jako součást hodnocení má být uvažován počet retikulocytů. Pokud jsou vyloučeny typické příčiny negativní odpovědi a pacient má retikulopenii, má se zvážit vyšetření kostní dřeně. Jestliže je kostní dřeň shodná s PRCA, má být proveden test na anti-erythropoetinové protilátky.

V souvislosti s léčbou epoetiny byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky (SCARs), včetně Stevens-Johnsonova syndromu (SJS) a toxické epidermální nekrolýzy (TEN), které mohou být život ohrožující nebo fatální. Závažnější případy byly pozorovány u dlouhodobě působících epoetinů. V okamžiku předepsání léku musí být pacienti poučeni o známkách a příznacích kožních reakcí a pečlivě sledováni. Pokud se objeví známky a příznaky svědčící pro tyto nežádoucí účinky, Aranesp musí být okamžitě vysazen a zvážena jiná možnost léčby. Pokud se u pacienta rozvinula v souvislosti s používáním přípravku Aranesp závažná kožní reakce jako je SJS nebo TEN, nesmí být léčba přípravkem Aranesp u tohoto pacienta již nikdy znovu zahájena.

Čistá aplasie červených buněk způsobená neutralizací anti-erythropoetinovými protilátkami byla hlášena v souvislosti s ESA včetně přípravku Aranesp. Tato hlášení se týkala převážně subkutánně léčených pacientů s chronickým selháním ledvin. Tyto protilátky reagovaly křížově se všemi erythropoetinovými proteiny a pacienti s podezřením nebo s potvrzenými neutralizujícími protilátkami k erythropoetinu nemají být převedeni na Aranesp (viz bod 4.8).

V případě paradoxního poklesu hemoglobinu a vzniku závažné anémie spojené s nízkým počtem retikulocytů je nutné přerušit léčbu epoetinem a provést vyšetření anti-erythropoetinových protilátek. Byly hlášeny případy pacientů s hepatitidou C léčených interferonem a ribavirinem a současně epoetiny. Epoetiny nejsou schváleny pro léčbu anémie spojené s hepatitidou C.

Aktivní onemocnění jater bylo vylučovacím kritériem ve všech studiích s přípravkem Aranesp; data od pacientů s poškozenou funkcí jater nejsou proto dostupná. Játra jsou považována za hlavní cestu eliminace darbepoetinu alfa a r-HuEPO. Z tohoto důvodu by Aranesp měl být pacientům s jaterním onemocněním podáván pouze s nezbytnou opatrností.

Aranesp by měl rovněž být podáván opatrně pacientům se srpkovitou anémií.

Nesprávné použití přípravku Aranesp zdravými osobami může vést k excesivnímu nárůstu objemu zhuštěných buněk. To může být doprovázeno život ohrožujícími kardiovaskulárními komplikacemi.

Kryt jehly předplněné injekční stříkačky nebo předplněného pera obsahuje suchou přírodní pryž (derivát latexu), která může způsobovat alergické reakce.

Aranesp má být s opatrností používán u pacientů s epilepsií. U pacientů, kteří dostávali Aranesp, byly hlášeny křeče.

Hlášené riziko trombotických cévních příhod (TVE) má být pečlivě zváženo oproti přínosům, které plynou z léčby darbepoetinem alfa, zejména u pacientů s preexistujícími rizikovými faktory pro TVE, včetně obezity a anamnézy TVE (např. hluboká žilní trombóza, plicní embolie a cévní mozková příhoda).

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Pacienti s chronickým selháním ledvin

Udržovací koncentrace hemoglobinu by u pacientů s chronickým selháním ledvin neměla překročit horní limit cílové koncentrace doporučené v bodě 4.2. V klinických studiích bylo pozorováno zvýšené riziko úmrtí, závažných kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních příhod včetně iktu a trombóz cévních přístupů, pokud byly ESA podávány ke zvýšení hemoglobinu na cílovou hladinu vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l).

U pacientů s chronickým selháním ledvin je potřeba zvyšovat dávky přípravku Aranesp s opatrností, protože vysoké kumulující se dávky epoetinu mohou být spojeny se zvýšeným rizikem mortality, závažnými kardiovaskulárními a cerebrovaskulárními příhodami. U pacientů se slabou odpovědí hemoglobinu na epoetiny je třeba zvážit alternativní vysvětlení pro tuto slabou odpověď (viz body 4.2 a 5.1).

Kontrolované klinické studie neukázaly signifikantní přínosy, které by bylo možno zdůvodnit podáváním epoetinu v případě, kdy byla koncentrace hemoglobinu zvýšena nad úroveň nezbytnou ke kontrole symptomů anémie a zamezení krevních transfuzí.

Doplňková terapie přípravky železa se doporučuje pro všechny pacienty s hodnotou ferritinu v séru pod 100 µg/l anebo se saturací transferrinu pod 20 %.

Během léčby přípravkem Aranesp je zapotřebí pravidelně sledovat hladiny kaliumu v séru. Zvýšení hladiny kaliumu bylo hlášeno u několika pacientů léčených přípravkem Aranesp, i když příčinná souvislost nebyla stanovena. Pokud bude zaznamenána zvýšená nebo stoupající hladina kaliumu, je třeba zvážit ukončení podávání přípravku Aranesp, dokud nedojde k úpravě hladiny kaliumu.

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním

Účinek na růst nádorů

Epoetiny jsou růstové faktory, které v první řadě stimulují tvorbu červených krvinek. Receptory pro erythropoetin se však mohou vyskytovat i na povrchu nejrůznějších nádorových buněk. Podobně jako u všech růstových faktorů, i zde existuje obava z toho, že by epoetiny mohly stimulovat růst maligních nádorů. V několika kontrolovaných studiích u anemických pacientů s maligním nádorovým onemocněním epoetiny nezlepšovaly celkové přežití ani nesnižovaly riziko progresu nádoru.

Použití přípravku Aranesp a jiných ESA v kontrolovaných klinických studiích ukázalo:

- zkrácení doby do progresu nádoru u pacientů s pokročilým nádorem hlavy a krku léčených radioterapií při podávání na cílovou hladinu vyšší než 14 g/dl (8,7 mmol/l), ESA nejsou indikovány pro použití u této skupiny pacientů.

- zkrácení celkového přežití a zvýšení počtu úmrtí v důsledku progresu onemocnění během 4 měsíců u pacientů s metastazujícím karcinomem prsu léčených chemoterapií při podávání na cílovou hladinu 12–14 g/dl (7,5–8,7 mmol/l).
- zvýšení rizika úmrtí při podání na cílovou hladinu 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacientů s aktivním maligním onemocněním neléčených ani chemoterapií ani radioterapií. ESA nejsou indikovány pro použití u této skupiny pacientů.
- pozorované 9 % zvýšení rizika progresu onemocnění nebo úmrtí ve skupině s epoetinem alfa plus standardem péče (SOC) z primární analýzy a 15 % zvýšení rizika, které nelze statisticky vyloučit, u pacientů s metastatickým karcinomem prsu, kteří dostávají chemoterapii, pokud je podávána k dosažení rozmezí koncentrací hemoglobinu 10 až 12 g/dl (6,2 až 7,5 mmol/l).
- noninferiorita darbepoetinu alfa v porovnání s placebem u celkového přežití a přežití bez progresu u pacientů s pokročilým stádiem nemalobuněčného plicního karcinomu, kteří dostávají chemoterapii, pokud je podávána k dosažení cílového hemoglobinu 12 g/dl (7,5 mmol/l) (viz bod 5.1).

Na základě výše uvedené skutečnosti má být v některých klinických situacích preferovanou léčbou na zvládnutí anémie u pacientů s rakovinou krevní transfuze. Rozhodnutí podat rekombinantní erythropoetiny má vycházet z hodnocení přínosu a rizika s účastí pacienta, které má zohlednit specifický klinický kontext. Faktory, které je třeba zvážit, mají zahrnovat typ nádoru a jeho stádium; stupeň anémie, prognózu přežití, celkové prostředí, v kterém je pacient léčený; a preference pacienta (viz bod 5.1).

U pacientů se solidními nádory nebo s lymfoproliferativními malignitami, pokud hodnota hemoglobinu překročí 12 g/dl (7,5 mmol/l), je nutné přesně dodržovat schéma úpravy dávek popsané v bodě 4.2, aby bylo potenciální riziko tromboembolických příhod sníženo na minimum. V pravidelných intervalech je nutné kontrolovat počty krevních destiček a koncentrace hemoglobinu.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Dosud získané klinické výsledky nenaznačují žádné vzájemné působení darbepoetinu alfa s jinými léky. Potenciálně by však mohlo docházet k interakcím s látkami s vysokou vazbou na erythrocyty, jako jsou např. cyklosporin nebo takrolimus. Jestliže je Aranesp podáván souběžně s některou z těchto látek, je zapotřebí sledovat hladiny těchto látek v krvi a dávku upravit podle nárůstu hladin hemoglobinu.

4.6 Těhotenství a kojení

Těhotenství

Nejsou k dispozici odpovídající a dobře kontrolované studie s přípravkem Aranesp u těhotných žen.

Studie na zvířatech nenaznačují přímý škodlivý účinek na těhotenství, vývoj embrya nebo plodu, porod nebo vývoj po narození. Změna fertility nebyla zaznamenána.

Těhotným ženám je nutné Aranesp předepisovat s nezbytnou opatrností.

Kojení

Není známo, zda se Aranesp vylučuje do mateřského mléka. Riziko pro kojenečké děti nelze vyloučit. Je třeba rozhodnout, zda přerušit kojení nebo přerušit či odložit léčbu přípravkem Aranesp při zvážení přínosu kojení pro dítě a přínosu léčby pro matku.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Aranesp nemá žádný vliv nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nežádoucí účinky zjištěné v souvislosti s přípravkem Aranesp jsou hypertenze, cévní mozková příhoda, tromboembolické příhody, křeče, alergické reakce, vyrážka/erytém a čistá aplazie červené krevní řady (PRCA); viz bod 4.4.

Ve studiích, ve kterých byl Aranesp aplikován subkutánně, byla v souvislosti s léčbou udávána bolestivost v místě vpichu. Obtíže pociťované v místě vpichu byly všeobecně mírné a přechodné povahy a vyskytovaly se převážně po prvním injekčním podání.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Incidence nežádoucích účinků je uvedena níže podle tříd orgánových systémů a četnosti. Četnost je definována jako: Velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$), není známo (nelze odhadnout z dostupných dat).

Data jsou uvedena zvláště pro pacienty s chronickým selháním ledvin (CRF) a onkologické pacienty z důvodu rozdílného profilu nežádoucích účinků v těchto skupinách.

Pacienti s chronickým selháním ledvin

Prezentované údaje o bezpečnosti čerpají z kontrolovaných studií, které zahrnovaly 1357 pacientů, z nichž 766 bylo léčeno přípravkem Aranesp a 591 r-HuEPO. 83 % pacientů léčených přípravkem Aranesp bylo dialyzováno, zatímco 17 % nikoli. Iktus byl identifikován jako nežádoucí účinek v dodatečné klinické studii (TREAT, viz bod 5.1).

Incidence nežádoucích účinků z kontrolovaných klinických studií a postmarketingového sledování je následující:

Třídy orgánových systémů podle MedDra	Incidence	Nežádoucí účinek
Poruchy krve a lymfatického systému	Není známo ²	Čistá aplazie červené krevní řady
Poruchy imunitního systému	Velmi časté	Hypersenzitivita ^a
Poruchy nervového systému	Časté	Cévní mozková příhoda ^b
	Méně časté ¹	Křeče
Srdeční poruchy	Velmi časté	Hypertenze
Cévní poruchy	Méně časté	Tromboembolické příhody ^c
	Méně časté ¹	Trombóza cévního přístupu pro dialýzu ^d
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté	Vyrážka/erytém ^e
	Není známo ²	SJS/TEN, erythema multiforme, tvorba puchýřů, kožní exfoliace
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Bolestivost v místě vpichu
	Méně časté ¹	Podlitina v místě vpichu Krvácení v místě vpichu

Zdroj: Zahrnuje 5 randomizovaných, dvojité zaslepených, aktivně kontrolovaných studií (970200, 970235, 980117, 980202 a 980211) s výjimkou nežádoucího účinku mozkové příhody, která byla identifikována jako nežádoucí účinek ve studii TREAT (studie 20010184).

¹ Nežádoucí účinky zjištěné během sledování po uvedení přípravku na trh. Podle Pokynu pro Souhrn údajů o přípravku (revize 2. září 2009) byla četnost nežádoucích účinků zjištěných během sledování po uvedení přípravku na trh stanovena pomocí „pravidla tří“.

² Z dostupných údajů nelze četnost určit.

^a Hypersenzitivita zahrnuje všechny události v rámci SMQ hypersensitivity.

^b Případy cévní mozkové příhody zahrnují PT (preferred terms) hemoragickou mozkovou příhodu, ischemickou mozkovou příhodu, cévní mozkovou příhodu a rozvíjející se cévní mozkovou příhodu.

^c Mezi nežádoucí účinky v podobě tromboembolických příhod patří PT arteriální embolie, tromboflebitida, trombóza, žilní trombóza v končetině.

^d Trombóza cévního přístupu pro dialýzu zahrnuje všechny nežádoucí účinky uvedené v AMQ trombózy cévního přístupu pro dialýzu

^e Nežádoucí účinek v podobě vyrážky/erytému zahrnuje PT vyrážku, svědivou vyrážku, makulární vyrážku, generalizovanou vyrážku, erytém.

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním

Nežádoucí účinky byly stanoveny na základě údajů shromážděných z osmi randomizovaných, dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných studií s přípravkem Aranesp s celkovým počtem 4 630 pacientů (Aranesp 2 888, placebo 1 742). Klinické studie zahrnovaly pacienty se solidními tumory (např. plic, prsu, tlustého střeva, vaječníků) a s lymfatickými zhoubnými nádory (např. lymfom, mnohonásobný myelom).

Incidence nežádoucích účinků z kontrolovaných klinických studií a postmarketingového sledování je následující:

Třídy orgánových systémů podle MedDra	Incidence	Nežádoucí účinek
Poruchy imunitního systému	Velmi časté	Hypersenzitivita ^a
Poruchy nervového systému	Méně časté ¹	Křeče
Srdeční poruchy	Časté	Hypertenze
Cévní poruchy	Časté	Tromboembolické příhody ^b včetně plicní embolie
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté	Vyrážka/erytém ^c
	Není známo ²	SJS/TEN, erythema multiforme, tvorba puchýřů, kožní exfoliace
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Edém ^d
	Časté	Bolestivost v místě vpichu ^e
	Méně časté ¹	Podlitina v místě vpichu Krvácení v místě vpichu

¹ Nežádoucí účinky identifikované během sledování po uvedení přípravku na trh. Podle Pokynů pro Souhrn údajů o přípravku (revize 2. září 2009) byla frekvence nežádoucích účinků zjištěná během sledování po uvedení přípravku na trh stanovena pomocí „pravidla tří“.

² Z dostupných údajů nelze četnost určit.

Zdroj: zahrnuje 8 randomizovaných, dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných studií (980291-plán 1 a 2, 980297, 990114, 20000161, 20010145, 20030232 a 20070782)

^a Hypersenzitivita zahrnuje všechny události v rámci SMQ hypersensitivity.

^b Mezi nežádoucí účinky v podobě tromboembolických příhod patří PT embolie, trombóza, hluboká žilní trombóza, trombóza jugulární žíly, žilní trombóza, arteriální trombóza, trombóza pánevní žíly, periferní embolie, plicní embolie a také trombóza v důsledku problémů spojených se zdravotnickým prostředkem z SOC (System Organ Class).

^c Mezi nežádoucí účinky v podobě vyrážky patří PT vyrážka, svědivá vyrážka, generalizovaná vyrážka, papulární vyrážka, erytém, exfoliativní vyrážka, makulopapulární vyrážka, vezikulární vyrážka a pustulární vyrážka z SOC „infekce a infestace“.

^d Edém: zahrnuje PT periferní edém, edém, generalizovaný edém, edém způsobený srdečním onemocněním, edém obličeje.

^e Nežádoucí účinek bolest v místě vpichu zahrnuje PT bolest v místě vpichu, bolest v místě aplikace, bolest v místě katétru, bolest v místě zavedení infuze a bolest v místě vpichu do cévy.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Pacienti s chronickým selháním ledvin

Iktus byl hlášen jako častý u CRF pacientů ve studii TREAT (viz bod 5.1).

Ve vzácných případech, a to převážně u subkutánně léčených pacientů s chronickým selháním ledvin, byl v souvislosti s léčbou přípravkem Aranesp hlášen vznik aplazie červené krevní řady (PRCA), zprostředkovaný neutralizujícími protilátkami proti erythropoetinu. Pokud je stanovena diagnóza aplazie červené krevní řady, podávání přípravku Aranesp musí být přerušeno a pacienti nemají být převáděni na jiný typ rekombinatního erythropoezu stimulujícího proteinu (viz bod 4.4).

Četnost všech reakcí hypersenzitivity byla odhadnuta z klinických studií jako velmi častá u CRF pacientů. Hypersenzitivní reakce byly také velmi časté ve skupinách s placebem. V souvislosti s darbepoetinem alfa byly v rámci sledování po uvedení přípravku na trh hlášeny závažné reakce hypersenzitivity včetně anafylaktické reakce, angioedému, alergického bronchospasmu, kožní vyrážky a kopřivky.

Byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky (SCARs) včetně Stevens-Johnsonova syndromu (SJS) a toxické epidermální nekrolýzy (TEN), které mohou být život ohrožující nebo fatální (viz bod 4.4.)

U pacientů dostávajících darbepoetin alfa byly hlášeny křeče (viz bod 4.4). U CRF pacientů je četnost z klinických studií odhadována jako méně častá.

U pacientů s CRF na hemodialýze byly v údajích po uvedení přípravku na trh hlášeny případy trombózy vaskulárního přístupu (jako např. komplikace vaskulárního přístupu, trombóza arteriovenózní píštěle, trombóza štěpu, trombóza shuntu, komplikace v místě arteriovenózní píštěle atd.). Četnost z údajů klinických studií je odhadována jako méně častá.

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním

U pacientů s maligním nádorovým onemocněním byla hypertenze pozorována v postmarketingovém sledování (viz bod 4.4). U těchto pacientů je četnost odhadována z klinických studií jako častá a byla rovněž častá ve skupinách s placebem.

Reakce hypersenzitivity byly pozorovány u pacientů s maligním nádorovým onemocněním v postmarketingovém sledování. Četnost všech reakcí hypersenzitivity byla odhadnuta z klinických studií jako velmi častá u těchto pacientů. Reakce hypersenzitivity byly rovněž velmi časté ve skupinách s placebem. V souvislosti s darbepoetinem alfa byly hlášeny závažné reakce hypersenzitivity včetně anafylaktické reakce, angioedému, alergického bronchospasmu, kožní vyrážky a kopřivky.

Byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky (SCARs) včetně Stevens-Johnsonova syndromu (SJS) a toxické epidermální nekrolýzy (TEN), které mohou být život ohrožující nebo fatální (viz bod 4.4).

U pacientů dostávajících darbepoetin alfa byly hlášeny křeče v postmarketingovém sledování (viz bod 4.4). U pacientů s maligním nádorovým onemocněním je četnost z klinických studií odhadována jako méně častá. Ve skupinách s placebem byly křeče časté.

Pediatriká populace s chronickým selháním ledvin

Ve všech studiích s pediatrickými CRF pacienty nebyly v porovnání s dospělými pacienty u pediatrických pacientů identifikovány žádné další nežádoucí účinky (viz bod 5.1).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).**

4.9 Předávkování

Nebylo stanoveno maximální množství přípravku Aranesp, které lze podat jednorázově nebo vícenásobně. Léčba přípravkem Aranesp může způsobit polycytémii, pokud není pečlivě monitorován hemoglobin a dávky nejsou přiměřeně upravovány. Po předávkování přípravkem Aranesp byly pozorovány případy závažné hypertenze (viz bod 4.4).

V případě polycytémie je třeba podávání přípravku Aranesp dočasně pozastavit (viz. bod 4.2). Pokud je klinicky indikováno, může být provedena flebotomie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antianemika, jiná antianemika, ATC kód: B03XA02.

Mechanismus účinku

Humánní erythropoetin je endogenním glykoproteinovým hormonem, který je primárním regulátorem erythropoezy prostřednictvím specifické interakce s receptorem erythropoetinu na erytroidních progenitorových buňkách v kostní dřeni. K tvorbě erythropoetinu a k její regulaci dochází primárně v ledvinách na základě změn tkáňové oxygenace. Tvorba endogenního erythropoetinu je narušena u pacientů s chronickým selháním ledvin a deficience erythropoetinu je primární příčinou anémie u těchto pacientů. U pacientů s maligním nádorovým onemocněním, kteří užívají chemoterapeutika, je etiologie anémie multifaktoriální. U těchto pacientů ke vzniku anémie významně přispívá nedostatek erythropoetinu a snížená odpověď erytroidních progenitorových buněk na endogenní erythropoetin.

Farmakodynamické účinky

Darbepoetin alfa stimuluje erythropoezu pomocí stejného mechanismu, jako je tomu u endogenního hormonu. Darbepoetin alfa má pět uhlohydrátových řetězců vázaných na dusík, zatímco endogenní hormon a rekombinantní humánní erythropoetiny (r-HuEPO) mají tři. Přídavná sacharidová rezidua jsou molekulárně neodlišitelná od reziduí na endogenním hormonu. Díky svému zvýšenému obsahu uhlohydrátů má darbepoetin alfa delší terminální poločas než r-HuEPO a v důsledku toho vyšší aktivitu *in vivo*. Navzdory molekulárním odlišnostem si darbepoetin alfa zachovává velmi úzkou specifitu pro receptor erythropoetinu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Pacienti s chronickým selháním ledvin

U pacientů s chronickým selháním ledvin bylo ve dvou klinických studiích zjištěno vyšší riziko úmrtí a závažných kardiovaskulárních příhod, pokud jim byly podávány ESA na vyšší cílovou hladinu hemoglobinu ve srovnání s nižší cílovou hladinou (13,5 g/dl (8,4 mmol/l) oproti 11,3 g/dl (7,1 mmol/l); 14 g/dl (8,7 mmol/l) oproti 10 g/dl (6,2 mmol/l)).

V randomizované, dvojitě zaslepené korekční studii (n = 358) srovnávající dávkovací režim jednou za dva týdny a jednou měsíčně u nedialyzovaných pacientů s chronickým selháním ledvin nedosahovalo dávkování darbepoetinu alfa jednou měsíčně korekce anémie hůře než dávkování jednou za dva týdny. Medián (interkvartilové rozmezí 1 – 3) doby do dosažení korekce hemoglobinu ($\geq 10,0$ g/dl a zvýšení $\geq 1,0$ g/dl od výchozí hodnoty) byl 5 týdnů pro oba dávkovací režimy, jednou za dva týdny (Q1, Q3 - 3, 7 týdnů) a jednou měsíčně (Q1, Q3 - 3, 9 týdnů). Po dobu hodnocení (týden 29 – 33) byla průměrná (95 % CI) týdenní ekvivalentní dávka 0,20 (0,17; 0,24) $\mu\text{g}/\text{kg}$ v rameni jednou za dva týdny a 0,27 (0,23; 0,32) $\mu\text{g}/\text{kg}$ v rameni jednou za měsíc.

V randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii (TREAT), které se zúčastnilo 4038 nedialyzovaných pacientů s chronickým selháním ledvin s diabetem typu II a hladinami hemoglobinu ≤ 11 g/dl, dostávali pacienti buď darbepoetin alfa k dosažení hladiny hemoglobinu 13 g/dl nebo placebo (se záchranným podáním darbepoetinu alfa u hladin hemoglobinu nižších než 9 g/dl). Studie nesplnila ani primární cílový ukazatel důkazem snížení rizika celkové mortality nebo kardiovaskulární morbidity (darbepoetin alfa vs placebo; Hazard Ratio 1,05; 95 % CI (0,94; 1,17)), nebo celkové mortality nebo konečného stadia onemocnění ledvin (ESRD) (darbepoetin alfa vs placebo; HR 1,06; 95 % CI (0,95; 1,19)). Analýza jednotlivých složek komplexních cílů ukázala následující HR (95 % CI): úmrtí 1,05 (0,92; 1,21), městnavé srdeční selhání (CHF) 0,89 (0,74; 1,08), infarkt myokardu (MI) 0,96 (0,75; 1,23), iktus 1,92 (1,38; 2,68), hospitalizace z důvodu ischemie myokardu 0,84 (0,55; 1,27), ESRD 1,02 (0,87; 1,18).

Souhrnné post-hoc analýzy klinických studií s ESA byly provedeny u pacientů s chronickým selháním ledvin (dialyzovaných, nedialyzovaných, s diabetem a bez diabetu). Byla pozorována tendence směrem ke zvýšení odhadovaného rizika mortality z jakýchkoliv příčin, kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních příhod spojených s vyššími kumulativními dávkami ESA nezávisle na diabetu nebo dialyzační léčbě (viz body 4.2 a 4.4).

Pediatriká populace

V randomizované klinické studii se 114 dialyzovanými i nedialyzovanými pediatrickými pacienty ve věku 2 - 18 let s chronickým onemocněním ledvin, kteří trpěli anémií (hemoglobin pod 10,0 g/dl) a nebyli léčeni ESA, byl pro korekci anémie podáván darbepoetin alfa jednou týdně (n = 58), nebo jednou za dva týdny (n = 56). Koncentrace hemoglobinu byly upraveny na hodnotu ≥ 10 g/dl u více než 98 % (p < 0,001) dětských pacientů podáváním darbepoetinu alfa jednou týdně a u 84 % (p = 0,293) podáváním jednou za dva týdny. V období, kdy bylo poprvé dosaženo koncentrace hemoglobinu $\geq 10,0$ g/dl, byla průměrná dávka (SD) vztážená na tělesnou hmotnost 0,48 (0,24) $\mu\text{g/kg}$ (rozmezí: 0,0 až 1,7 $\mu\text{g/kg}$) týdně pro skupinu s podáváním jednou týdně a 0,76 (0,21) $\mu\text{g/kg}$ (rozmezí: 0,3 až 1,5 $\mu\text{g/kg}$) dvoutýdenně pro skupinu s podáváním jednou za dva týdny.

V klinické studii se 124 dialyzovanými i nedialyzovanými pediatrickými pacienty s chronickým onemocněním ledvin ve věku 1–18 let, kteří byli stabilní na léčbě epoetinem alfa, byla provedena randomizace buď k podávání darbepoetinu alfa jednou týdně (subkutánně nebo intravenózně) za použití konverzního poměru 238:1, nebo pokračovala léčba s epoetinem alfa dle aktuální dávky, harmonogramu a způsobu podání. Primární cílový parametr účinnosti [změna hemoglobinu mezi vstupním a hodnoceným obdobím (týden 21–28)] byl srovnatelný mezi oběma skupinami. Průměrné vstupní hladiny hemoglobinu byly pro r-HuEPO 11,1 (SD 0,7) g/dl a pro darbepoetin alfa 11,3 (SD 0,6) g/dl. Průměrné hladiny hemoglobinu byly ve 28. týdnu pro r-HuEPO 11,1 (SD 1,4) g/dl a pro darbepoetin alfa 11,1 (SD 1,1) g/dl.

Ve studii Evropského observačního registru, do které bylo zařazeno 319 pediatrických pacientů s chronickým onemocněním ledvin (13 (4,1 %) pacientů do 1 roku věku, 83 (26,0 %) pacientů od 1 roku do 6 let, 90 (28,2 %) pacientů od 6 do 12 let věku a 133 (41,7 %) pacientů od 12 let), kterým byl podáván darbepoetin alfa, byly průměrné koncentrace hemoglobinu v rozmezí mezi 11,3 a 11,5 g/dl a průměrné dávky darbepoetinu alfa vztážené na tělesnou hmotnost zůstávaly relativně konstantní (mezi 2,31 $\mu\text{g/kg}$ za měsíc a 2,67 $\mu\text{g/kg}$ za měsíc) v průběhu sledovaného období u celé studované populace.

V těchto studiích nebyly zjištěny žádné významné rozdíly mezi bezpečnostním profilem u pediatrických pacientů a již dříve uvedeným bezpečnostním profilem u dospělých pacientů (viz bod 4.8).

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním léčení chemoterapií

Randomizovaná, otevřená, multicentrická studie EPO-ANE-3010 byla provedena u 2 098 anemických žen s metastatickým karcinomem prsu, kterým byla podána chemoterapie první nebo druhé linie. Jednalo se o studii noninferiority, jejímž cílem bylo vyloučit 15 % zvýšení rizika progresu nádoru nebo úmrtí u epoetinu alfa plus standard péče (SOC) ve srovnání se samotným SOC. V době uzavření databáze klinických údajů byla průměrná doba přežití bez progresu (PFS), na základě hodnocení progresu onemocnění vyšetřujícím lékařem, v každé skupině 7,4 měsíce (HR 1,09; 95 % CI: 0,99; 1,20), což znamená, že cíl studie nebyl splněn. Významně méně pacientů dostalo transfuze RBC v skupině epoetinu alfa plus SOC (5,8 % oproti 11,4 %); významně více pacientů však mělo ve skupině epoetinu alfa plus SOC trombotické vaskulární příhody (2,8 % oproti 1,4 %). Při závěrečné analýze bylo hlášeno 1 653 úmrtí. Medián celkového přežití ve skupině epoetinu alfa plus SOC byl 17,8 měsíce ve srovnání s 18,0 měsíci ve skupině se samotným SOC (HR 1,07; 95 % CI: 0,97; 1,18). Medián doby do progresu (TTP) založený na hodnocení progresu onemocnění (PD) vyšetřujícím lékařem byl 7,5 měsíce ve skupině epoetinu alfa plus SOC a 7,5 měsíce ve skupině SOC (HR 1,099; 95 % CI: 0,998; 1,210). Medián TTP na základě PD stanovené nezávislým hodnotícím výborem (IRC) byl 8 měsíců ve skupině epoetinu alfa plus SOC a 8,3 měsíce ve skupině SOC (HR 1,033; 95 % CI: 0,924; 1,156).

V prospektivní, randomizované, dvojitě slepé, placebem kontrolované studii prováděné u 314 pacientů s karcinomem plic, kteří byli léčeni chemoterapií zahrnující platinu, byla signifikantně redukována nutnost podání krevní transfuze (p < 0,001).

Klinické studie prokázaly, že darbepoetin alfa má obdobnou účinnost, je-li podáván v jedné injekci jednou za tři týdny, jednou za dva týdny nebo jednou týdně, a to bez nutnosti zvýšení celkové dávky.

V randomizované, dvojitě slepé mezinárodní studii byla posuzována bezpečnost a účinnost léčby přípravkem Aranesp při podávání jednou za tři týdny na snižování nutnosti transfuze erytrocytů u pacientů léčených chemoterapií. Studie se účastnilo 705 anemických pacientů s nemyeloidními malignitami léčených několika cykly chemoterapie. Pacienti byli randomizováni do skupiny, kde dostávali 500 µg přípravku Aranesp jednou za tři týdny, nebo do skupiny, ve které dostávali dávku 2,25 µg/kg jednou za týden. V obou skupinách byla dávka snížena o 40 % (např. při prvním snížení na 300 µg u dávkování jednou za tři týdny a na 1,35 µg/kg u skupiny s dávkováním jednou za týden), pokud se hladina hemoglobinu zvýšila o více než 1 g/dl během 14 dnů. Ve skupině s podáváním jednou za tři týdny vyžadovalo snížení dávky 72 % pacientů. Ve skupině s dávkováním jednou za týden vyžadovalo snížení dávky 75 % pacientů. Tato studie podporuje dávkování 500 µg jednou za tři týdny jako srovnatelné s podáváním jednou týdně co se týká incidence subjektů, které dostávají alespoň jednu transfuzi erytrocytů od týdne 5 do konce léčebné fáze.

V prospektivní, randomizované, dvojitě slepé, placebem kontrolované studii prováděné u 344 anemických pacientů s lymfoproliferativními maligními onemocněními, kteří byli léčeni chemoterapií, byla signifikantně redukována nutnost podání krevní transfuze a došlo ke zlepšení hemoglobinové odezvy ($p < 0,001$). Bylo rovněž zaznamenáno zlepšení únavnosti pacientů, které bylo hodnoceno pomocí škály pro Funkční hodnocení únavnosti při léčbě rakoviny (Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue, FACT-fatigue).

Erythropoetin je růstový faktor, který v první řadě stimuluje tvorbu červených krvinek. Receptory pro erythropoetin se však mohou vyskytovat i na povrchu nejrůznějších nádorových buněk.

V pěti velkých kontrolovaných studiích o celkovém počtu 2 833 pacientů, z nichž čtyři byly dvojitě zaslepené a placebem kontrolované a jedna otevřená, bylo sledováno přežití a progresi nádoru. Dvě z těchto studií zahrnovaly pacienty léčené chemoterapií. Cílová koncentrace hemoglobinu byla ve dvou studiích >13 g/dl; ve třech zbývajících studiích byla 12–14 g/dl. V otevřené studii nebyl žádný rozdíl v celkovém přežití mezi pacienty léčenými rekombinantním humánním erythropoetinem a kontrolní skupinou. Ve čtyřech placebem kontrolovaných studiích byl hazard ratio (poměr rizika) pro celkové přežití mezi 1,25 a 2,47 ve prospěch kontrolních skupin. Tyto studie ukázaly konzistentní nevysvětlitelné statisticky významné zvýšení mortality u pacientů s anémií spojenou s různými běžnými maligními nádory, kteří dostávali rekombinantní humánní erythropoetin v porovnání s kontrolními skupinami. Výsledné celkové přežití ve studiích nemohlo být dostatečně vysvětleno rozdíly v incidenci trombózy a příbuzných komplikací mezi pacienty léčenými rekombinantním humánním erythropoetinem a těmi z kontrolní skupiny.

V randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii fáze 3 bylo 2 549 dospělých pacientů s anémií, kterým byl chemoterapií léčen pokročilý nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC), randomizováno k darbepoetinu alfa nebo placebo v poměru 2:1 a léčeno na maximální Hb 12 g/dl. Výsledky ukázaly noninferioritu u primárního cílového parametru celkového přežití s mediánem přežití pro darbepoetin alfa oproti placebo 9,5 resp. 9,3 měsíce (stratifikovaný HR 0,92; 95 % CI: 0,83–1,01). Sekundární cílový parametr přežití bez progresi byl 4,8 resp. 4,3 měsíce (stratifikovaný HR 0,95; 95 % CI: 0,87–1,04), čímž bylo vyloučeno předem definované zvýšení rizika o 15 %.

Byla rovněž provedena systematická kontrola zahrnující 9 000 pacientů s maligními nádory v 57 klinických studiích. Z metaanalýzy údajů o celkovém přežití vyplynul odhad míry rizika přežití přibližně 1,08 ve prospěch kontrolních skupin (95 % CI: 0,99; 1,18; 42 studií a 8 167 pacientů).

U pacientů léčených rekombinantním humánním erythropoetinem bylo pozorováno zvýšení relativního rizika tromboembolických příhod (RR 1,67; 95 % CI: 1,35; 2,06; 35 studií a 6 769 pacientů). Je zde tedy konzistentní důkaz pro tvrzení, že může existovat významné poškození pacientů se zhoubným nádorovým onemocněním, kteří jsou léčeni rekombinantním humánním erythropoetinem. Není jasné, v jakém rozsahu lze tyto výsledky aplikovat na podávání rekombinantního humánního erythropoetinu

pacientům s maligními nádory, léčeným chemoterapií k dosažení koncentrace hemoglobinu méně než 13 g/dl, protože v kontrolovaných datech bylo zahrnuto jen málo pacientů s těmito charakteristikami.

Byla provedena analýza dat na úrovni pacienta u více než 13 900 pacientů s karcinomem (léčených chemoterapií, radioterapií, oběma nebo bez léčby), kteří se účastnili 53 kontrolovaných klinických studií s několika epoetiny. Metaanalýza dat celkového přežití ukázala poměr rizika přibližně 1,06 ve prospěch kontrol (95 % CI: 1,00; 1,12; 53 studií a 13 933 pacientů) a pro pacienty s malignitou léčených chemoterapií byl poměr rizika celkového přežití 1,04 (95 % CI: 0,97; 1,11; 38 studií a 10 441 pacientů). Metaanalýza také ukazuje trvale a významně zvýšené relativní riziko tromboembolických příhod u pacientů s karcinomem léčených rekombinantním lidským erythropoetinem (viz bod 4.4).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Díky zvýšenému obsahu uhlohydrátů zůstává hladina darbepoetinu alfa v cirkulaci nad minimální stimulační koncentrací erythropoezy déle, než je tomu v případě ekvivalentní molární dávky r-HuEPO, což dovoluje dosáhnout stejné biologické odezvy při méně častém podávání darbepoetinu alfa.

Pacienti s chronickým selháním ledvin

Farmakokinetika darbepoetinu alfa byla klinicky hodnocena u pacientů s chronickým selháním ledvin, a to po intravenózním a subkutánním podání. Terminální poločas darbepoetinu alfa je 21 hodin (SD 7,5) po intravenózní aplikaci. Clearance darbepoetinu alfa je 1,9 ml/hod/kg (SD 0,56) a distribuční objem (V_{ss}) je přibližně roven plazmatickému objemu (50 ml/kg). Biologická dostupnost dosahuje 37 % při subkutánním podání. Po měsíčním subkutánním podávání darbepoetinu alfa v dávkách od 0,6 do 2,1 $\mu\text{g/kg}$ byl jeho terminální poločas 73 hodin (SD 24). Delší konečný poločas darbepoetinu alfa podávaného subkutánně ve srovnání s intravenózním podáním je způsoben kinetikou subkutánního vstřebávání. V klinických studiích byla pozorována minimální akumulace při kterémkoliv ze způsobů podání. V preklinických studiích bylo prokázáno, že renální clearance je minimální (nejvýše 2 % celkové clearance) a neovlivňuje poločas v séru.

Údaje od 809 pacientů užívajících Aranesp v evropských klinických studiích byly podrobeny analýze s cílem stanovit dávku nutnou pro udržení koncentrace hemoglobinu; mezi průměrnou týdenní dávkou podávanou intravenózně nebo aplikovanou subkutánně nebyl pozorován žádný rozdíl.

Farmakokinetika darbepoetinu alfa u dialyzovaných nebo nedialyzovaných pediatrických pacientů (2-16 let) s chronickým selháním ledvin (CRF) byla vyhodnocena na základě vzorků odebíraných po dobu 2 týdnů (336 hodin) po jedné nebo dvou subkutánních nebo intravenózních dávkách. Tam, kde byla dodržena stejná doba odebrání vzorků, pozorovaná farmakokinetická data a populační farmakokinetické modelování ukázala, že farmakokinetika darbepoetinu alfa byla stejná u pediatrických i dospělých pacientů s CRF.

Ve farmakokinetické studii fáze I byl po intravenózní aplikaci pozorován přibližně 25 %-ní rozdíl v ploše pod křivkou od času 0 do nekonečna ($\text{AUC}_{[0-\infty]}$) mezi pediatrickými a dospělými pacienty; avšak tento rozdíl byl nižší než dvojnásobný rozsah $\text{AUC}_{(0-\infty)}$ pozorovaný u pediatrických pacientů. $\text{AUC}_{(0-\infty)}$ byla stejná u dospělých i pediatrických pacientů s CRF po subkutánním podání. Poločas byl také stejný u dospělých i pediatrických pacientů s CRF po intravenózní i subkutánní aplikaci.

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním léčení chemoterapií

Po subkutánním podání dávky 2,25 $\mu\text{g/kg}$ dospělým pacientům s maligním nádorovým onemocněním bylo dosaženo průměrné maximální koncentrace 10,6 ng/ml (SD 5,9) darbepoetinu alfa za průměrnou dobu 91 hodin (SD 19,7). Tyto parametry byly v souladu s farmakokinetikou při lineárním dávkování v širokém rozpětí dávek (0,5 až 8 $\mu\text{g/kg}$ týdně a 3 až 9 $\mu\text{g/kg}$ každé dva týdny). Farmakokinetické parametry se neměnily při vícenásobném dávkování během 12 týdnů (dávky každý týden nebo každé dva týdny). Jakmile bylo dosaženo rovnovážného stavu, došlo k očekávanému mírnému (méně než dvojnásobnému) zvýšení koncentrace v séru, nikoliv však k nepředpokládané akumulaci po

opakovaném podání. Farmakokinetická studie prováděná u pacientů s anémií indukovanou chemoterapií s dávkou 6,75 µg/kg darbepoetinu alfa podávaného subkutánně 1 krát za 3 týdny v kombinaci s chemoterapií umožnila sledování terminálního poločasu. V této studii byl průměr (SD) terminálního poločasu 74 (SD 27) hodin.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve všech studiích prováděných na potkanech a psech darbepoetin alfa způsoboval značné zvýšení koncentrací hemoglobinu, vzestup hematokritu a nárůst počtu erytrocytů a retikulocytů, což koresponduje s očekávanými farmakologickými účinky. Nežádoucí příhody, které se vyskytly při aplikaci velmi vysokých dávek, byly přisouzeny vystupňovanému farmakologickému efektu (snížená perfúze tkání při zvýšené viskozitě krve). Tyto příhody zahrnovaly myelofibrózu a hypertrofii sleziny a dále rozšíření QRS komplexu na EKG u psů. Nebyl však pozorován žádný vliv na QT interval a nebyly zaznamenány žádné dysrytmie.

U darbepoetinu alfa se neprokázal žádný genotoxický potenciál a ani žádný účinek na proliferaci nehematologických buněk *in vivo* a *in vitro*. Ve studiích chronické toxicity nebyl u žádného typu tkáně pozorován tumorigenní efekt ani neočekávaná mitogenní odezva. Kancerogenní potenciál darbepoetinu alfa v dlouhodobých studiích na zvířatech nebyl hodnocen.

Ve studiích prováděných na potkanech a králících nebyl zaznamenán žádný klinicky relevantní průkaz škodlivého účinku na těhotenství, vývoj embrya nebo plodu, porod nebo vývoj po narození. Průnik placentou byl minimální. Nebyl rovněž zjištěn žádný vliv na plodnost.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
Hydrogenfosforečnan sodný
Chlorid sodný
Polysorbát 80
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen ani podáván jako infúze s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte vnitřní obal v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Pro účely ambulantního použití smí být Aranesp přemístěn z místa uchování do prostředí o pokojové teplotě (do 25 °C), a to pouze jednou a maximálně na jedno období sedmi dnů. Jestliže byl přípravek vyjmut z chladničky a dosáhl pokojové teploty (do 25 °C), musí být buď během 7 dnů použit, nebo se musí zlikvidovat.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Aranesp 10 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

0,4 ml injekčního roztoku (25 µg/ml darbepoetinu alfa) v předplněné injekční stříkačce ze skla třídy 1 s jehlou velikosti 27 z nerezavějící oceli. Velikost balení 1 nebo 4 předplněné injekční stříkačky.

Aranesp 15 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

0,375 ml injekčního roztoku (40 µg/ml darbepoetinu alfa) v předplněné injekční stříkačce ze skla třídy 1 s jehlou velikosti 27 z nerezavějící oceli. Velikost balení 1 nebo 4 předplněné injekční stříkačky.

Aranesp 20 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

0,5 ml injekčního roztoku (40 µg/ml darbepoetinu alfa) v předplněné injekční stříkačce ze skla třídy 1 s jehlou velikosti 27 z nerezavějící oceli. Velikost balení 1 nebo 4 předplněné injekční stříkačky.

Aranesp 30 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

0,3 ml injekčního roztoku (100 µg/ml darbepoetinu alfa) v předplněné injekční stříkačce ze skla třídy 1 s jehlou velikosti 27 z nerezavějící oceli. Velikost balení 1 nebo 4 předplněné injekční stříkačky.

Aranesp 40 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

0,4 ml injekčního roztoku (100 µg/ml darbepoetinu alfa) v předplněné injekční stříkačce ze skla třídy 1 s jehlou velikosti 27 z nerezavějící oceli. Velikost balení 1 nebo 4 předplněné injekční stříkačky.

Aranesp 50 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

0,5 ml injekčního roztoku (100 µg/ml darbepoetinu alfa) v předplněné injekční stříkačce ze skla třídy 1 s jehlou velikosti 27 z nerezavějící oceli. Velikost balení 1 nebo 4 předplněné injekční stříkačky.

Aranesp 60 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

0,3 ml injekčního roztoku (200 µg/ml darbepoetinu alfa) v předplněné injekční stříkačce ze skla třídy 1 s jehlou velikosti 27 z nerezavějící oceli. Velikost balení 1 nebo 4 předplněné injekční stříkačky.

Aranesp 80 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

0,4 ml injekčního roztoku (200 µg/ml darbepoetinu alfa) v předplněné injekční stříkačce ze skla třídy 1 s jehlou velikosti 27 z nerezavějící oceli. Velikost balení 1 nebo 4 předplněné injekční stříkačky.

Aranesp 100 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

0,5 ml injekčního roztoku (200 µg/ml darbepoetinu alfa) v předplněné injekční stříkačce ze skla třídy 1 s jehlou velikosti 27 z nerezavějící oceli. Velikost balení 1 nebo 4 předplněné injekční stříkačky.

Aranesp 130 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

0,65 ml injekčního roztoku (200 µg/ml darbepoetinu alfa) v předplněné injekční stříkačce ze skla třídy 1 s jehlou velikosti 27 z nerezavějící oceli. Velikost balení 1 nebo 4 předplněné injekční stříkačky.

Aranesp 150 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

0,3 ml injekčního roztoku (500 µg/ml darbepoetinu alfa) v předplněné injekční stříkačce ze skla třídy 1 s jehlou velikosti 27 z nerezavějící oceli. Velikost balení 1 nebo 4 předplněné injekční stříkačky.

Aranesp 300 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

0,6 ml injekčního roztoku (500 µg/ml darbepoetinu alfa) v předplněné injekční stříkačce ze skla třídy 1 s jehlou velikosti 27 z nerezavějící oceli. Velikost balení 1 nebo 4 předplněné injekční stříkačky.

Aranesp 500 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

1 ml injekčního roztoku (500 µg/ml darbepoetinu alfa) v předplněné injekční stříkačce ze skla třídy 1 s jehlou velikosti 27 z nerezavějící oceli. Velikost balení 1 nebo 4 předplněné injekční stříkačky.

Injekční stříkačky mohou být v balení v blistru (1 nebo 4 kusy) s nebo bez automatického chrániče jehly, nebo bez blistru (pouze 1 kus).

Kryt jehly předplněné injekční stříkačky obsahuje suchou přírodní pryž (derivát latexu). Viz bod 4.4.

Aranesp 10 mikrogramů injekční roztok v předplněném peru

0,4 ml injekčního roztoku (25 µg/ml darbepoetinu alfa) v předplněném peru s injekční stříkačkou ze skla třídy 1 a jehlou velikosti 27 z nerezavějící oceli. Velikost balení 1 nebo 4 předplněná pera.

Aranesp 15 mikrogramů injekční roztok v předplněném peru

0,375 ml injekčního roztoku (40 µg/ml darbepoetinu alfa) v předplněném peru s injekční stříkačkou ze skla třídy 1 a jehlou velikosti 27 z nerezavějící oceli. Velikost balení 1 nebo 4 předplněná pera.

Aranesp 20 mikrogramů injekční roztok v předplněném peru

0,5 ml injekčního roztoku (40 µg/ml darbepoetinu alfa) v předplněném peru s injekční stříkačkou ze skla třídy 1 a jehlou velikosti 27 z nerezavějící oceli. Velikost balení 1 nebo 4 předplněná pera.

Aranesp 30 mikrogramů injekční roztok v předplněném peru

0,3 ml injekčního roztoku (100 µg/ml darbepoetinu alfa) v předplněném peru s injekční stříkačkou ze skla třídy 1 a jehlou velikosti 27 z nerezavějící oceli. Velikost balení 1 nebo 4 předplněná pera.

Aranesp 40 mikrogramů injekční roztok v předplněném peru

0,4 ml injekčního roztoku (100 µg/ml darbepoetinu alfa) v předplněném peru s injekční stříkačkou ze skla třídy 1 a jehlou velikosti 27 z nerezavějící oceli. Velikost balení 1 nebo 4 předplněná pera.

Aranesp 50 mikrogramů injekční roztok v předplněném peru

0,5 ml injekčního roztoku (100 µg/ml darbepoetinu alfa) v předplněném peru s injekční stříkačkou ze skla třídy 1 a jehlou velikosti 27 z nerezavějící oceli. Velikost balení 1 nebo 4 předplněná pera.

Aranesp 60 mikrogramů injekční roztok v předplněném peru

0,3 ml injekčního roztoku (200 µg/ml darbepoetinu alfa) v předplněném peru s injekční stříkačkou ze skla třídy 1 a jehlou velikosti 27 z nerezavějící oceli. Velikost balení 1 nebo 4 předplněná pera.

Aranesp 80 mikrogramů injekční roztok v předplněném peru

0,4 ml injekčního roztoku (200 µg/ml darbepoetinu alfa) v předplněném peru s injekční stříkačkou ze skla třídy 1 a jehlou velikosti 27 z nerezavějící oceli. Velikost balení 1 nebo 4 předplněná pera.

Aranesp 100 mikrogramů injekční roztok v předplněném peru

0,5 ml injekčního roztoku (200 µg/ml darbepoetinu alfa) v předplněném peru s injekční stříkačkou ze skla třídy 1 a jehlou velikosti 27 z nerezavějící oceli. Velikost balení 1 nebo 4 předplněná pera.

Aranesp 130 mikrogramů injekční roztok v předplněném peru

0,65 ml injekčního roztoku (200 µg/ml darbepoetinu alfa) v předplněném peru s injekční stříkačkou ze skla třídy 1 a jehlou velikosti 27 z nerezavějící oceli. Velikost balení 1 nebo 4 předplněná pera.

Aranesp 150 mikrogramů injekční roztok v předplněném peru

0,3 ml injekčního roztoku (500 µg/ml darbepoetinu alfa) v předplněném peru s injekční stříkačkou ze skla třídy 1 a jehlou velikosti 27 z nerezavějící oceli. Velikost balení 1 nebo 4 předplněná pera.

Aranesp 300 mikrogramů injekční roztok v předplněném peru

0,6 ml injekčního roztoku (500 µg/ml darbepoetinu alfa) v předplněném peru s injekční stříkačkou ze skla třídy 1 a jehlou velikosti 27 z nerezavějící oceli. Velikost balení 1 nebo 4 předplněná pera.

Aranesp 500 mikrogramů injekční roztok v předplněném peru

1 ml injekčního roztoku (500 µg/ml darbepoetinu alfa) v předplněném peru s injekční stříkačkou ze skla třídy 1 a jehlou velikosti 27 z nerezavějící oceli. Velikost balení 1 nebo 4 předplněná pera.

Kryt jehly předplněného pera obsahuje suchou přírodní pryž (derivát latexu). Viz bod 4.4.

Aranesp 25 mikrogramů injekční roztok v injekční lahvičce

1 ml injekčního roztoku (25 µg/ml darbepoetinu alfa) v injekční lahvičce ze skla třídy 1 s elastomerovou zátkou potaženou fluoropolymerem, s hliníkovým závěrem a odtrhovacím (flip-off) protiprachovým víčkem. Velikost balení 1 nebo 4 injekční lahvičky.

Aranesp 40 mikrogramů injekční roztok v injekční lahvičce

1 ml injekčního roztoku (40 µg/ml darbepoetinu alfa) v injekční lahvičce ze skla třídy 1 s elastomerovou zátkou potaženou fluoropolymerem, s hliníkovým závěrem a odtrhovacím (flip-off) protiprachovým víčkem. Velikost balení 1 nebo 4 injekční lahvičky.

Aranesp 60 mikrogramů injekční roztok v injekční lahvičce

1 ml injekčního roztoku (60 µg/ml darbepoetinu alfa) v injekční lahvičce ze skla třídy 1 s elastomerovou zátkou potaženou fluoropolymerem, s hliníkovým závěrem a odtrhovacím (flip-off) protiprachovým víčkem. Velikost balení 1 nebo 4 injekční lahvičky.

Aranesp 100 mikrogramů injekční roztok v injekční lahvičce

1 ml injekčního roztoku (100 µg/ml darbepoetinu alfa) v injekční lahvičce ze skla třídy 1 s elastomerovou zátkou potaženou fluoropolymerem, s hliníkovým závěrem a odtrhovacím (flip-off) protiprachovým víčkem. Velikost balení 1 nebo 4 injekční lahvičky.

Aranesp 200 mikrogramů injekční roztok v injekční lahvičce

1 ml injekčního roztoku (200 µg/ml darbepoetinu alfa) v injekční lahvičce ze skla třídy 1 s elastomerovou zátkou potaženou fluoropolymerem, s hliníkovým závěrem a odtrhovacím (flip-off) protiprachovým víčkem. Velikost balení 1 nebo 4 injekční lahvičky.

Aranesp 300 mikrogramů injekční roztok v injekční lahvičce

1 ml injekčního roztoku (300 µg/ml darbepoetinu alfa) v injekční lahvičce ze skla třídy 1 s elastomerovou zátkou potaženou fluoropolymerem, s hliníkovým závěrem a odtrhovacím (flip-off) protiprachovým víčkem. Velikost balení 1 nebo 4 injekční lahvičky.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Krabička obsahuje příbalovou informaci s úplnými pokyny k použití a zacházení.

Předplněným perem Aranesp (SureClick) je aplikována úplná dávka každé prezentace.

Aranesp je sterilní léčivo bez konzervačních přísad. Nepodávejte více než jednu dávku. Všechny zbývající léčivé přípravky je třeba zlikvidovat.

Před podáním roztoku přípravku Aranesp zkontrolujte, zda-li v něm nejsou viditelné částice. Smí se podávat pouze roztok, který je bezbarvý, čirý nebo lehce opalescentní. Neprotřepávejte. Před injekčním podáním nechte balení dosáhnout pokojové teploty.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Aranesp 10 µg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

EU/1/01/185/001 Balení s blistrem 1 ks

EU/1/01/185/002 Balení s blistrem 4 ks

EU/1/01/185/033 Balení bez blistru 1 ks

EU/1/01/185/074 Balení s blistrem 1 ks s chráničem jehly

EU/1/01/185/075 Balení s blistrem 4 ks s chráničem jehly

Aranesp 15 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

EU/1/01/185/003 Balení s blistrem 1 ks

EU/1/01/185/004 Balení s blistrem 4 ks

EU/1/01/185/034 Balení bez blistru 1 ks

EU/1/01/185/076 Balení s blistrem 1 ks s chráničem jehly

EU/1/01/185/077 Balení s blistrem 4 ks s chráničem jehly

Aranesp 20 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

EU/1/01/185/005 Balení s blistrem 1 ks

EU/1/01/185/006 Balení s blistrem 4 ks

EU/1/01/185/035 Balení bez blistru 1 ks

EU/1/01/185/078 Balení s blistrem 1 ks s chráničem jehly

EU/1/01/185/079 Balení s blistrem 4 ks s chráničem jehly

Aranesp 30 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

EU/1/01/185/007 Balení s blistrem 1 ks
EU/1/01/185/008 Balení s blistrem 4 ks
EU/1/01/185/036 Balení bez blistru 1 ks
EU/1/01/185/080 Balení s blistrem 1 ks s chráničem jehly
EU/1/01/185/081 Balení s blistrem 4 ks s chráničem jehly

Aranesp 40 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

EU/1/01/185/009 Balení s blistrem 1 ks
EU/1/01/185/010 Balení s blistrem 4 ks
EU/1/01/185/037 Balení bez blistru 1 ks
EU/1/01/185/082 Balení s blistrem 1 ks s chráničem jehly
EU/1/01/185/083 Balení s blistrem 4 ks s chráničem jehly

Aranesp 50 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

EU/1/01/185/011 Balení s blistrem 1 ks
EU/1/01/185/012 Balení s blistrem 4 ks
EU/1/01/185/038 Balení bez blistru 1 ks
EU/1/01/185/084 Balení s blistrem 1 ks s chráničem jehly
EU/1/01/185/085 Balení s blistrem 4 ks s chráničem jehly

Aranesp 60 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

EU/1/01/185/013 Balení s blistrem 1 ks
EU/1/01/185/014 Balení s blistrem 4 ks
EU/1/01/185/039 Balení bez blistru 1 ks
EU/1/01/185/086 Balení s blistrem 1 ks s chráničem jehly
EU/1/01/185/087 Balení s blistrem 4 ks s chráničem jehly

Aranesp 80 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

EU/1/01/185/015 Balení s blistrem 1 ks
EU/1/01/185/016 Balení s blistrem 4 ks
EU/1/01/185/040 Balení bez blistru 1 ks
EU/1/01/185/088 Balení s blistrem 1 ks s chráničem jehly
EU/1/01/185/089 Balení s blistrem 4 ks s chráničem jehly

Aranesp 100 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

EU/1/01/185/017 Balení s blistrem 1 ks
EU/1/01/185/018 Balení s blistrem 4 ks
EU/1/01/185/041 Balení bez blistru 1 ks
EU/1/01/185/090 Balení s blistrem 1 ks s chráničem jehly
EU/1/01/185/091 Balení s blistrem 4 ks s chráničem jehly

Aranesp 130 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

EU/1/01/185/069 Balení s blistrem 1 ks
EU/1/01/185/070 Balení s blistrem 4 ks
EU/1/01/185/071 Balení bez blistru 1 ks
EU/1/01/185/092 Balení s blistrem 1 ks s chráničem jehly
EU/1/01/185/093 Balení s blistrem 4 ks s chráničem jehly

Aranesp 150 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

EU/1/01/185/019 Balení s blistrem 1 ks
EU/1/01/185/020 Balení s blistrem 4 ks
EU/1/01/185/042 Balení bez blistru 1 ks
EU/1/01/185/094 Balení s blistrem 1 ks s chráničem jehly
EU/1/01/185/095 Balení s blistrem 4 ks s chráničem jehly

Aranesp 300 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

EU/1/01/185/021 Balení s blistrem 1 ks
EU/1/01/185/022 Balení s blistrem 4 ks
EU/1/01/185/043 Balení bez blistru 1 ks
EU/1/01/185/096 Balení s blistrem 1 ks s chráničem jehly
EU/1/01/185/097 Balení s blistrem 4 ks s chráničem jehly

Aranesp 500 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

EU/1/01/185/031 Balení s blistrem 1 ks

EU/1/01/185/032 Balení s blistrem 4 ks

EU/1/01/185/044 Balení bez blistru 1 ks

EU/1/01/185/098 Balení s blistrem 1 ks s chráničem jehly

EU/1/01/185/099 Balení s blistrem 4 ks s chráničem jehly

Aranesp 10 mikrogramů injekční roztok v předplněném peru

EU/1/01/185/045 – 1 ks

EU/1/01/185/057 – 4 ks

Aranesp 15 mikrogramů injekční roztok v předplněném peru

EU/1/01/185/046 – 1 ks

EU/1/01/185/058 – 4 ks

Aranesp 20 mikrogramů injekční roztok v předplněném peru

EU/1/01/185/047 – 1 ks

EU/1/01/185/059 – 4 ks

Aranesp 30 mikrogramů injekční roztok v předplněném peru

EU/1/01/185/048 – 1 ks

EU/1/01/185/060 – 4 ks

Aranesp 40 mikrogramů injekční roztok v předplněném peru

EU/1/01/185/049 – 1 ks

EU/1/01/185/061 – 4 ks

Aranesp 50 mikrogramů injekční roztok v předplněném peru

EU/1/01/185/050 – 1 ks

EU/1/01/185/062 – 4 ks

Aranesp 60 mikrogramů injekční roztok v předplněném peru

EU/1/01/185/051 – 1 ks

EU/1/01/185/063 – 4 ks

Aranesp 80 mikrogramů injekční roztok v předplněném peru

EU/1/01/185/052 – 1 ks

EU/1/01/185/064 – 4 ks

Aranesp 100 mikrogramů injekční roztok v předplněném peru

EU/1/01/185/053 – 1 ks

EU/1/01/185/065 – 4 ks

Aranesp 130 mikrogramů injekční roztok v předplněném peru

EU/1/01/185/072 – 1 ks

EU/1/01/185/073 – 4 ks k

Aranesp 150 mikrogramů injekční roztok v předplněném peru

EU/1/01/185/054 – 1 ks

EU/1/01/185/066 – 4 ks

Aranesp 300 mikrogramů injekční roztok v předplněném peru

EU/1/01/185/055 – 1 ks

EU/1/01/185/067 – 4 ks

Aranesp 500 mikrogramů injekční roztok v předplněném peru

EU/1/01/185/056 – 1 ks

EU/1/01/185/068 – 4 ks

Aranesp 25 mikrogramů injekční roztok v injekční lahvičce

EU/1/01/185/100 1 ks

EU/1/01/185/101 4 ks

Aranesp 40 mikrogramů injekční roztok v injekční lahvičce

EU/1/01/185/102 1 ks

EU/1/01/185/103 4 ks

Aranesp 60 mikrogramů injekční roztok v injekční lahvičce

EU/1/01/185/104 1 ks

EU/1/01/185/105 4 ks

Aranesp 100 mikrogramů injekční roztok v injekční lahvičce

EU/1/01/185/106 1 ks

EU/1/01/185/107 4 ks

Aranesp 200 mikrogramů injekční roztok v injekční lahvičce a

EU/1/01/185/108 1 ks

EU/1/01/185/109 4 ks

Aranesp 300 mikrogramů injekční roztok v injekční lahvičce

EU/1/01/185/110 1 ks

EU/1/01/185/111 4 ks

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 8. června 2001

Datum posledního prodloužení registrace: 19. května 2006

10. DATUM REVIZE TEXTU

únor 2021

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>