

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Aranesp 10 mikrogramov injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke.
Aranesp 15 mikrogramov injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke.
Aranesp 20 mikrogramov injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke.
Aranesp 30 mikrogramov injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke.
Aranesp 40 mikrogramov injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke.
Aranesp 50 mikrogramov injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke.
Aranesp 60 mikrogramov injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke.
Aranesp 80 mikrogramov injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke.
Aranesp 100 mikrogramov injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke.
Aranesp 130 mikrogramov injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke.
Aranesp 150 mikrogramov injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke.
Aranesp 300 mikrogramov injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke.
Aranesp 500 mikrogramov injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke.

Aranesp 10 mikrogramov injekčný roztok naplnený v injekčnom pere.
Aranesp 15 mikrogramov injekčný roztok naplnený v injekčnom pere.
Aranesp 20 mikrogramov injekčný roztok naplnený v injekčnom pere.
Aranesp 30 mikrogramov injekčný roztok naplnený v injekčnom pere.
Aranesp 40 mikrogramov injekčný roztok naplnený v injekčnom pere.
Aranesp 50 mikrogramov injekčný roztok naplnený v injekčnom pere.
Aranesp 60 mikrogramov injekčný roztok naplnený v injekčnom pere.
Aranesp 80 mikrogramov injekčný roztok naplnený v injekčnom pere.
Aranesp 100 mikrogramov injekčný roztok naplnený v injekčnom pere.
Aranesp 130 mikrogramov injekčný roztok naplnený v injekčnom pere.
Aranesp 150 mikrogramov injekčný roztok naplnený v injekčnom pere.
Aranesp 300 mikrogramov injekčný roztok naplnený v injekčnom pere.
Aranesp 500 mikrogramov injekčný roztok naplnený v injekčnom pere.

Aranesp 25 mikrogramov injekčný roztok v injekčnej liekovke.
Aranesp 40 mikrogramov injekčný roztok v injekčnej liekovke.
Aranesp 60 mikrogramov injekčný roztok v injekčnej liekovke.
Aranesp 100 mikrogramov injekčný roztok v injekčnej liekovke.
Aranesp 200 mikrogramov injekčný roztok v injekčnej liekovke.
Aranesp 300 mikrogramov injekčný roztok v injekčnej liekovke.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Aranesp 10 mikrogramov injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke
Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 10 mikrogramov darbepoetínu alfa v 0,4 ml (25 µg/ml).
Aranesp 15 mikrogramov injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke
Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 15 mikrogramov darbepoetínu alfa v 0,375 ml (40 µg/ml).
Aranesp 20 mikrogramov injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke
Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 20 mikrogramov darbepoetínu alfa v 0,5 ml (40 µg/ml).
Aranesp 30 mikrogramov injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke
Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 30 mikrogramov darbepoetínu alfa v 0,3 ml (100 µg/ml).
Aranesp 40 mikrogramov injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke
Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 40 mikrogramov darbepoetínu alfa v 0,4 ml (100 µg/ml).
Aranesp 50 mikrogramov injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke
Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 50 mikrogramov darbepoetínu alfa v 0,5 ml (100 µg/ml).
Aranesp 60 mikrogramov injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke
Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 60 mikrogramov darbepoetínu alfa v 0,3 ml (200 µg/ml).
Aranesp 80 mikrogramov injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke
Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 80 mikrogramov darbepoetínu alfa v 0,4 ml (200 µg/ml).

Aranesp 100 mikrogramov injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke
Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 100 mikrogramov darbepoetínu alfa v 0,5 ml (200 µg/ml).

Aranesp 130 mikrogramov injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke
Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 130 mikrogramov darbepoetínu alfa v 0,65 ml (200 µg/ml).

Aranesp 150 mikrogramov injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke
Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 150 mikrogramov darbepoetínu alfa v 0,3 ml (500 µg/ml).

Aranesp 300 mikrogramov injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke
Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 300 mikrogramov darbepoetínu alfa v 0,6 ml (500 µg/ml).

Aranesp 500 mikrogramov injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke
Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 500 mikrogramov darbepoetínu alfa v 1 ml (500 µg/ml).

Aranesp 10 mikrogramov injekčný roztok naplnený v injekčnom pere
Každé naplnené pero obsahuje 10 mikrogramov darbepoetínu alfa v 0,4 ml (25 µg/ml).

Aranesp 15 mikrogramov injekčný roztok naplnený v injekčnom pere
Každé naplnené pero obsahuje 15 mikrogramov darbepoetínu alfa v 0,375 ml (40 µg/ml).

Aranesp 20 mikrogramov injekčný roztok naplnený v injekčnom pere
Každé naplnené pero obsahuje 20 mikrogramov darbepoetínu alfa v 0,5 ml (40 µg/ml).

Aranesp 30 mikrogramov injekčný roztok naplnený v injekčnom pere.
Každé naplnené pero obsahuje 30 mikrogramov darbepoetínu alfa v 0,3 ml (100 µg/ml).

Aranesp 40 mikrogramov injekčný roztok naplnený v injekčnom pere
Každé naplnené pero obsahuje 40 mikrogramov darbepoetínu alfa v 0,4 ml (100 µg/ml).

Aranesp 50 mikrogramov injekčný roztok naplnený v injekčnom pere
Každé naplnené pero obsahuje 50 mikrogramov darbepoetínu alfa v 0,5 ml (100 µg/ml).

Aranesp 60 mikrogramov injekčný roztok naplnený v injekčnom pere
Každé naplnené pero obsahuje 60 mikrogramov darbepoetínu alfa v 0,3 ml (200 µg/ml).

Aranesp 80 mikrogramov injekčný roztok naplnený v injekčnom pere.
Každé naplnené pero obsahuje 80 mikrogramov darbepoetínu alfa v 0,4 ml (200 µg/ml).

Aranesp 100 mikrogramov injekčný roztok naplnený v injekčnom pere
Každé naplnené pero obsahuje 100 mikrogramov darbepoetínu alfa v 0,5 ml (200 µg/ml).

Aranesp 130 mikrogramov injekčný roztok naplnený v injekčnom pere
Každé naplnené pero obsahuje 130 mikrogramov darbepoetínu alfa v 0,65 ml (200 µg/ml).

Aranesp 150 mikrogramov injekčný roztok naplnený v injekčnom pere.
Každé naplnené pero obsahuje 150 mikrogramov darbepoetínu alfa v 0,3 ml (500 µg/ml).

Aranesp 300 mikrogramov injekčný roztok naplnený v injekčnom pere
Každé naplnené pero obsahuje 300 mikrogramov darbepoetínu alfa v 0,6 ml (500 µg/ml).

Aranesp 500 mikrogramov injekčný roztok naplnený v injekčnom pere
Každé naplnené pero obsahuje 500 mikrogramov darbepoetínu alfa v 1 ml (500 µg/ml).

Aranesp 25 mikrogramov injekčný roztok v injekčnej liekovke
Každá injekčná liekovka obsahuje 25 mikrogramov darbepoetínu alfa v 1 ml (25 µg/ml).

Aranesp 40 mikrogramov injekčný roztok v injekčnej liekovke
Každá injekčná liekovka obsahuje 40 mikrogramov darbepoetínu alfa v 1 ml (40 µg/ml).

Aranesp 60 mikrogramov injekčný roztok v injekčnej liekovke
Každá injekčná liekovka obsahuje 60 mikrogramov darbepoetínu alfa v 1 ml (60 µg/ml).

Aranesp 100 mikrogramov injekčný roztok v injekčnej liekovke
Každá injekčná liekovka obsahuje 100 mikrogramov darbepoetínu alfa v 1 ml (100 µg/ml).

Aranesp 200 mikrogramov injekčný roztok v injekčnej liekovke
Každá injekčná liekovka obsahuje 200 mikrogramov darbepoetínu alfa v 1 ml (200 µg/ml).

Aranesp 300 mikrogramov injekčný roztok v injekčnej liekovke
Každá injekčná liekovka obsahuje 300 mikrogramov darbepoetínu alfa v 1 ml (300 µg/ml).

Darbepoetín alfa (darbepoetin alfa) je vyrábaný génovou technológiou v ovariálnych bunkách čínskeho škrečka (CHO-K1).

Pomocná látka so známym účinkom:

Aranesp 10 mikrogramov injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 1,52 mg sodíka v 0,4 ml.

Aranesp 15 mikrogramov injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 1,42 mg sodíka v 0,375 ml.

Aranesp 20 mikrogramov injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 1,90 mg sodíka v 0,5 ml.

Aranesp 30 mikrogramov injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 1,14 mg sodíka v 0,3 ml.

Aranesp 40 mikrogramov injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 1,52 mg sodíka v 0,4 ml.

Aranesp 50 mikrogramov injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 1,90 mg sodíka v 0,5 ml.

Aranesp 60 mikrogramov injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 1,14 mg sodíka v 0,3 ml.

Aranesp 80 mikrogramov injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 1,52 mg sodíka v 0,4 ml.

Aranesp 100 mikrogramov injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 1,90 mg sodíka v 0,5 ml.

Aranesp 130 mikrogramov injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 2,46 mg sodíka v 0,65 ml.

Aranesp 150 mikrogramov injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 1,14 mg sodíka v 0,3 ml.

Aranesp 300 mikrogramov injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 2,27 mg sodíka v 0,6 ml.

Aranesp 500 mikrogramov injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 3,79 mg sodíka v 1 ml.

Aranesp 10 mikrogramov injekčný roztok naplnený v injekčnom pere

Každé naplnené pero obsahuje 1,52 mg sodíka v 0,4 ml.

Aranesp 15 mikrogramov injekčný roztok naplnený v injekčnom pere

Každé naplnené pero obsahuje 1,42 mg sodíka v 0,375 ml.

Aranesp 20 mikrogramov injekčný roztok naplnený v injekčnom pere

Každé naplnené pero obsahuje 1,90 mg sodíka v 0,5 ml.

Aranesp 30 mikrogramov injekčný roztok naplnený v injekčnom pere

Každé naplnené pero obsahuje 1,14 mg sodíka v 0,3 ml.

Aranesp 40 mikrogramov injekčný roztok naplnený v injekčnom pere

Každé naplnené pero obsahuje 1,52 mg sodíka v 0,4 ml.

Aranesp 50 mikrogramov injekčný roztok naplnený v injekčnom pere

Každé naplnené pero obsahuje 1,90 mg sodíka v 0,5 ml.

Aranesp 60 mikrogramov injekčný roztok naplnený v injekčnom pere

Každé naplnené pero obsahuje 1,14 mg sodíka v 0,3 ml.

Aranesp 80 mikrogramov injekčný roztok naplnený v injekčnom pere

Každé naplnené pero obsahuje 1,52 mg sodíka v 0,4 ml.

Aranesp 100 mikrogramov injekčný roztok naplnený v injekčnom pere

Každé naplnené pero obsahuje 1,90 mg sodíka v 0,5 ml.

Aranesp 130 mikrogramov injekčný roztok naplnený v injekčnom pere

Každé naplnené pero obsahuje 2,46 mg sodíka v 0,65 ml.

Aranesp 150 mikrogramov injekčný roztok naplnený v injekčnom pere

Každé naplnené pero obsahuje 1,14 mg sodíka v 0,3 ml.

Aranesp 300 mikrogramov injekčný roztok naplnený v injekčnom pere

Každé naplnené pero obsahuje 2,27 mg sodíka v 0,6 ml.

Aranesp 500 mikrogramov injekčný roztok naplnený v injekčnom pere

Každé naplnené pero obsahuje 3,79 mg sodíka v 1 ml.

Aranesp 25 mikrogramov injekčný roztok v injekčnej liekovke

Každá injekčná liekovka obsahuje 3,79 mg sodíka.

Aranesp 40 mikrogramov injekčný roztok v injekčnej liekovke

Každá injekčná liekovka obsahuje 3,79 mg sodíka.

Aranesp 60 mikrogramov injekčný roztok v injekčnej liekovke

Každá injekčná liekovka obsahuje 3,79 mg sodíka.

Aranesp 100 mikrogramov injekčný roztok v injekčnej liekovke

Každá injekčná liekovka obsahuje 3,79 mg sodíka.

Aranesp 200 mikrogramov injekčný roztok v injekčnej liekovke

Každá injekčná liekovka obsahuje 3,79 mg sodíka.

Aranesp 300 mikrogramov injekčný roztok v injekčnej liekovke

Každá injekčná liekovka obsahuje 3,79 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia) naplnený v injekčnej striekačke.

Injekčný roztok (injekcia) naplnený v injekčnom pere (SureClick).

Injekčný roztok (injekcia) v injekčnej liekovke.

Číry, bezfarebný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba symptomatickej anémie spojenej s chronickým zlyhaním obličiek (CHZO) u dospelých a pediatrických pacientov (pozri časť 4.2).

Liečba symptomatickej anémie u dospelých pacientov s malígnym nádorovým ochorením nemyeloidného typu, ktorí sú liečení chemoterapiou.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba Aranespom má byť iniciovaná lekármi skúsenými v oblasti indikácií uvedených vyššie.

Dávkovanie

Liečba symptomatickej anémie u dospelých a pediatrických pacientov s chronickým zlyhaním obličiek

Príznaky a následky anémie sa môžu odlišovať v závislosti od veku, pohlavia a celkovej závažnosti ochorenia; je nevyhnutné, aby lekár zhodnotil klinický priebeh a stav u jednotlivého pacienta. Aranesp sa má podávať buď subkutánne, alebo intravenózne, aby sa hemoglobín zvýšil maximálne na 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutánne podanie je uprednostňované u pacientov, ktorí nie sú liečení hemodialýzou, aby sa zabránilo punkčúre periférnych žíl.

Pacientov treba starostlivo monitorovať, a tak zabezpečiť, aby pri udržaní koncentrácie hemoglobínu nižšej alebo rovnajúcej sa 12 g/dl (7,5 mmol/l) dostávali najnižšiu schválenú účinnú dávku Aranespu na dosiahnutie primeranej kontroly príznakov anémie. U pacientov s chronickým zlyhaním obličiek treba pri eskalácii dávok Aranespu postupovať opatrne. U pacientov s nedostatočnou odpoveďou hemoglobínu na Aranesp treba zvážiť alternatívne vysvetlenia tejto nedostatočnej odpovede (pozri časti 4.4 a 5.1).

Z dôvodu intraindividuálnej variability pacienta sa môžu pozorovať ojedinelé individuálne hodnoty hemoglobínu nad a pod požadovanú hodnotu hemoglobínu. Variabilita hemoglobínu rovnako ako cieľové rozmedzie hemoglobínu od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l) sa má zväžiť pri určovaní dávkovania. Je potrebné vyhýbať sa pretrvávajúcej hodnote hemoglobínu nad 12 g/dl (7,5 mmol/l); návod na vhodnú úpravu dávky pri pozorovaných hodnotách hemoglobínu vyšších ako 12 g/dl (7,5 mmol/l) je opísaný nižšie. Zvýšeniu hemoglobínu o viac ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov sa má predísť. Ak sa objaví, je potrebná primeraná úprava dávky podľa pokynov.

Liečba Aranespom je rozdelená do dvoch stupňov, na fázu korektívnu a fázu udržiavania. Návod na používanie je uvedený osobitne pre dospelých a pre pediatrických pacientov.

Dospelí pacienti s chronickým renálnym zlyhaním

Korektívna fáza:

Počiatočná dávka pri subkutánnom alebo intravenóznom podaní je 0,45 µg/kg telesnej hmotnosti, vo forme jednorazovej injekcie raz týždenne. V prípade, že je liek podávaný nedialyzovaným pacientom, môžu sa podať aj nasledujúce počiatočné dávky subkutánne vo forme jednorazovej injekcie: 0,75 µg/kg každé dva týždne alebo 1,5 µg/kg raz mesačne. Ak je nárast hladiny hemoglobínu neprimeraný (menej ako 1 g/dl (0,6 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov), zvýšte dávku približne o 25 %. Zvyšovanie dávok sa nesmie uskutočniť častejšie ako raz za štyri týždne.

Ak je zvýšenie hladiny hemoglobínu viac ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov, znížte dávku približne o 25 %. Ak hladina hemoglobínu presiahne 12 g/dl (7,5 mmol/l), je potrebné zväžiť zníženie dávky. Ak sa hemoglobín stále zvyšuje, dávka sa má znížiť približne o 25 %. Ak sa aj po znížení dávky hemoglobín stále zvyšuje, podávanie dávky sa má dočasne pozastaviť, až kým hemoglobín nezačne klesať, vtedy liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25 % ako predchádzajúca dávka.

Hemoglobín sa má merať každý týždeň alebo každé dva týždne, kým sa neustáli. Následne možno hemoglobín stanoviť v dlhších intervaloch.

Fáza udržiavania:

U dialyzovaných pacientov je možné pokračovať v podávaní Aranespu v jednej injekcii jedenkrát týždenne alebo jedenkrát za dva týždne. Dialyzovaní pacienti prechádzajúci z dávkovania Aranespu raz týždenne na jedenkrát za dva týždne majú na úvod dostať dávku rovnajúcu sa dvojnásobku predchádzajúcej týždennej dávky.

U nedialyzovaných pacientov je možné pokračovať v podávaní Aranespu v jednej injekcii jedenkrát týždenne, každé dva týždne alebo jedenkrát mesačne. U pacientov liečených Aranespom jedenkrát každé dva týždne, po dosiahnutí požadovanej koncentrácie hemoglobínu, sa potom Aranesp môže podávať subkutánne jedenkrát mesačne pri použití počiatočnej dávky, ktorá zodpovedá dvojnásobku predošlej dávky podávanej jedenkrát za dva týždne.

Dávkovanie sa má podľa potreby titrovať, aby sa udržala požadovaná koncentrácia hemoglobínu.

Ak je nutná úprava dávky s cieľom udržať požadovanú hladinu hemoglobínu, odporúča sa upraviť dávku približne o 25 %.

Ak je vzostup hemoglobínu väčší ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) počas štyroch týždňov, znížte dávku približne o 25 %, v závislosti od miery nárastu. Ak hladina hemoglobínu presiahne 12 g/dl (7,5 mmol/l), je potrebné zväžiť zníženie dávky. Ak sa hemoglobín stále zvyšuje, dávka sa má znížiť približne o 25 %. Ak sa aj po znížení dávky hemoglobín stále zvyšuje, podávanie dávky sa má dočasne pozastaviť, až kým hemoglobín nezačne klesať, vtedy liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25 % ako predchádzajúca dávka.

Po akejkoľvek úprave dávky alebo dávkovacieho režimu sa má hladina hemoglobínu monitorovať každý týždeň alebo každé dva týždne. Zmeny dávkovania v udržiavacej fáze liečby sa nemajú uskutočňovať častejšie ako každé dva týždne.

Ak sa mení cesta podávania, je nutné použiť rovnakú dávku a monitorovať hemoglobín každý týždeň alebo každé dva týždne tak, aby sa mohla uskutočniť patričná úprava dávky s cieľom udržať požadovanú hladinu hemoglobínu.

Klinické štúdie ukázali, že dospelí pacienti užívatí r-HuEPO raz, dva- alebo trikrát týždenne môžu prejsť na Aranesp raz týždenne alebo raz za dva týždne. Počiatočnú týždennú dávku Aranespu ($\mu\text{g}/\text{týždeň}$) možno určiť vydelením celkovej týždennej dávky r-HuEPO (IU/týždeň) číslom 200. Počiatočná dávka Aranespu raz za dva týždne ($\mu\text{g}/2$ týždne) môže byť určená vydelením celkovej kumulatívnej dávky r-HuEPO podanej počas 2 týždňov číslom 200. Pre individuálnu variabilitu sa pre jednotlivých pacientov predpokladá titrácia na optimálne terapeutické dávky. Keď sa nahrádza r-HuEPO Aranespom, odporúča sa použiť rovnakú cestu podania a hladina hemoglobínu sa má monitorovať každý týždeň alebo každé dva týždne.

Pediatrická populácia s chronickým renálnym zlyhaním

Liečba pediatrických pacientov mladších ako 1 rok sa v randomizovaných klinických štúdiách neskúmala (pozri časť 5.1).

Korektívna fáza:

Pre pacientov vo veku ≥ 1 rok je počiatočná dávka pri subkutánnom alebo intravenóznom podaní $0,45 \mu\text{g}/\text{kg}$ telesnej hmotnosti vo forme jednorazovej injekcie raz týždenne. V prípade, že je liek podávaný nedialyzovaným pacientom, môže byť počiatočná dávka $0,75 \mu\text{g}/\text{kg}$ subkutánne podávaná v jednej injekcii každý druhý týždeň. Ak je nárast hladiny hemoglobínu neprimeraný (menej ako $1 \text{ g}/\text{dl}$ ($0,6 \text{ mmol}/\text{l}$) v priebehu štyroch týždňov), zvýšte dávku približne o 25 %. Dávka sa nesmie zvyšovať častejšie ako raz za štyri týždne.

Ak je zvýšenie hemoglobínu viac ako $2 \text{ g}/\text{dl}$ ($1,25 \text{ mmol}/\text{l}$) v priebehu štyroch týždňov, znížte dávku približne o 25 %, v závislosti od miery nárastu. Ak hladina hemoglobínu presiahne $12 \text{ g}/\text{dl}$ ($7,5 \text{ mmol}/\text{l}$), je potrebné zvážiť zníženie dávky. Ak sa hemoglobín stále zvyšuje, dávka sa má znížiť približne o 25 %. Ak sa aj po znížení dávky hemoglobín stále zvyšuje, podávanie dávky sa má dočasne pozastaviť, až kým hemoglobín nezačne klesať, vtedy liečbu možno znova začať s dávkou nižšou približne o 25 % ako predchádzajúca dávka.

Hemoglobín sa má merať každý alebo každý druhý týždeň, kým sa neustáli. Následne možno hemoglobín stanoviť v dlhších intervaloch.

Korekcia anémie u pediatrických pacientov s dávkovaním Aranespu jedenkrát mesačne sa neskúmala.

Fáza udržiavania:

U pediatrických pacientov vo veku ≥ 1 rok je možné v udržiavacej fáze pokračovať podávaním Aranespu v jednej injekcii jedenkrát týždenne alebo jedenkrát každé dva týždne. Pacienti vo veku < 6 rokov môžu potrebovať vyššie dávky na udržanie hemoglobínu ako starší pacienti. Dialyzovaní pacienti, ktorí prechádzajú z dávkovania Aranespu jedenkrát týždenne na jedenkrát každé dva týždne, majú na úvod dostať dávku rovnajúcu sa dvojnásobku predchádzajúcej dávky podávanej jedenkrát týždenne.

Keď sa u nedialyzovaných pacientov vo veku ≥ 11 rokov dosiahne cieľová koncentrácia hemoglobínu dávkovaním jedenkrát každé dva týždne, Aranesp sa môže podať subkutánne jedenkrát mesačne, a to v počiatočnej dávke rovnajúcej sa dvojnásobku predchádzajúcej dávky podávanej jedenkrát každé dva týždne.

Klinické údaje u pediatrických pacientov ukázali, že pacienti, ktorí dostávajú r-HuEPO dva- alebo trikrát týždenne, môžu prejsť na Aranesp jedenkrát týždenne, a tí, ktorí dostávajú r-HuEPO jedenkrát týždenne, môžu prejsť na Aranesp podávaný jedenkrát každé dva týždne. Počiatočná týždenná pediatricka dávka Aranespu ($\mu\text{g}/\text{týždeň}$) sa môže určiť vydelením celkovej týždennej dávky r-HuEPO (IU/týždeň) číslom 240. Počiatočná dávka Aranespu podávaná každé dva týždne ($\mu\text{g}/\text{každé dva týždne}$) sa môže určiť vydelením celkovej kumulatívnej dávky r-HuEPO podávanej počas dvoch týždňov číslom 240. Z dôvodu individuálnej variability je potrebná titrácia na optimálnu terapeutickú dávku u jednotlivých pacientov. Keď sa nahrádza r-HuEPO Aranespom, hemoglobín treba monitorovať každý týždeň alebo každé dva týždne a treba použiť rovnakú cestu podania.

Dávkovanie sa má titrovať podľa potreby, aby sa udržala cieľová koncentrácia hemoglobínu.

Ak sa vyžaduje úprava dávky na udržanie hemoglobínu v požadovanej koncentrácii, odporúča sa úprava dávky približne o 25 %.

Ak je nárast hemoglobínu väčší ako 2 g/dl (1,25 mmol/l) v priebehu štyroch týždňov, znížte dávku približne o 25 %, v závislosti od miery nárastu. Ak hemoglobín presiahne 12 g/dl (7,5 mmol/l), je potrebné zvážiť zníženie dávky. Ak sa hemoglobín stále zvyšuje, dávka sa má znížiť približne o 25 %. Ak sa aj po znížení dávky hemoglobín stále zvyšuje, podávanie dávky sa má dočasne pozastaviť, až kým hemoglobín nezačne klesať, vtedy liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25 % ako predchádzajúca dávka.

Pacientov, ktorí začnú dostávať dialýzu počas liečby Aranespom, treba na dosiahnutie primeranej kontroly hemoglobínu starostlivo monitorovať.

Po každej úprave dávky alebo dávkovacieho režimu sa má hladina hemoglobínu monitorovať každý alebo každý druhý týždeň. Dávka sa nemá meniť v udržiavacej fáze liečby častejšie ako každé dva týždne.

Pri zmene cesty podania sa musí podávať rovnaká dávka a hemoglobín monitorovať každý týždeň alebo každé dva týždne, aby sa mohla vykonať vhodná úprava dávky na udržanie hemoglobínu v požadovanej koncentrácii.

Liečba symptomatickej anémie indukovanej chemoterapiou u pacientov s malígnym nádorovým ochorením

Aranesp sa má podávať subkutánne pacientom trpiacim na anémiu (napr. koncentrácia hemoglobínu ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)), aby sa hemoglobín zvýšil maximálne na 12 g/dl (7,5 mmol/l). Príznaky a následky anémie sa môžu odlišovať v závislosti od veku, pohlavia a celkovej závažnosti ochorenia; je nevyhnutné, aby lekár zhodnotil klinický priebeh a stav u jednotlivého pacienta.

Z dôvodu intraindividuálnej variability sa u pacienta môžu pozorovať ojedinelé individuálne hodnoty hemoglobínu nad a pod požadovanú hodnotu hemoglobínu. Variabilita hemoglobínu sa má zvážiť pri určovaní dávkovania, rovnako ako cieľové rozmedzie hemoglobínu od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je potrebné vyhýbať sa pretrvávajúcej hodnote hemoglobínu nad 12 g/dl (7,5 mmol/l); návod na vhodnú úpravu dávky pri pozorovaných hodnotách hemoglobínu prevyšujúcich 12 g/dl (7,5 mmol/l) je opísaný nižšie.

Odporúčaná počiatočná dávka je 500 μg (6,75 $\mu\text{g}/\text{kg}$) podávaná jedenkrát za tri týždne alebo 2,25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ telesnej hmotnosti jedenkrát týždenne. Ak nie je klinická odpoveď pacienta (únava, koncentrácia hemoglobínu) po 9 týždňoch liečby dostatočná, ďalšia liečba nebude pravdepodobne účinná.

Liečba Aranespom sa má ukončiť približne štyri týždne po ukončení chemoterapie.

Po dosiahnutí terapeutického cieľa u individuálneho pacienta je potrebné dávku znížiť o 25 – 50 %, aby sa zabezpečilo, že sa podáva najnižšia schválená dávka Aranespu na udržanie hladiny hemoglobínu, ktorá kontroluje príznaky anémie. Je potrebné zvážiť vhodnú titráciu dávky medzi 500 µg, 300 µg a 150 µg.

Pacientov treba starostlivo monitorovať, a ak sa hemoglobín zvýši nad 12 g/dl (7,5 mmol/l), dávka sa má znížiť približne o 25 až 50 %. Liečba Aranespom sa má dočasne pozastaviť, ak hodnoty hemoglobínu prevýšia 13 g/dl (8,1 mmol/l). Liečbu možno znovu začať s dávkou nižšou približne o 25 % ako predchádzajúca dávka, keď hodnoty hemoglobínu klesnú na 12 g/dl (7,5 mmol/l) alebo nižšie.

Ak v priebehu 4 týždňov hladina hemoglobínu stúpne viac ako o 2 g/dl (1,25 mmol/l), je potrebné dávku znížiť o 25 – 50 %.

Spôsob podávania

Po zaškolení lekárom, zdravotnou sestrou alebo lekárnikom môže Aranesp byť subkutánne podaný pacientom alebo opatrovateľom.

Aranesp 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 130, 150, 300, 500 mikrogramov injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

Aranesp sa podáva subkutánne alebo intravenózne tak, ako je to opísané v dávkovaní.

Miesta injekcie striedajte a injekciu aplikujte pomaly, aby ste zabránili ťažkostiam v mieste podania.

Aranesp je dodávaný na priamu spotrebu v naplnenej injekčnej striekačke.

Aranesp 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 130, 150, 300, 500 mikrogramov injekčný roztok naplnený v injekčnom pere

Aranesp v naplnenom pere je určený len subkutánne podanie.

Miesta injekcie striedajte, aby ste zabránili ťažkostiam v mieste podania.

Aranesp je dodávaný na priamu spotrebu v naplnenom pere.

Aranesp 25, 40, 60, 100, 200, 300 mikrogramov injekčný roztok v injekčnej liekovke

Aranesp sa podáva subkutánne alebo intravenózne tak, ako je to opísané v dávkovaní.

Miesta injekcie striedajte a injekciu aplikujte pomaly, aby ste zabránili ťažkostiam v mieste podania.

Aranesp je dodávaný na priamu spotrebu v injekčnej liekovke.

Pokyny na použitie, zaobchádzanie a likvidáciu sú uvedené v časti 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Nedostatočne kontrolovaná hypertenzia.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecné

Na zlepšenie sledovanosti látok stimulujúcich erytropoézu (ESA) sa má v zázname pacienta zreteľne zaznamenávať (alebo uvádzať) obchodný názov podaných ESA.

Krvný tlak má byť monitorovaný u všetkých pacientov, zvlášť v začiatkovej fáze liečby Aranespom. Ak je krvný tlak ťažké kontrolovať aj po začatí príslušných opatrení, pokles hemoglobínu možno dosiahnuť znížením alebo vynechaním dávky Aranespu (pozri časť 4.2). U pacientov s CHZO liečených Aranespom sa zaznamenali prípady závažnej hypertenzie vrátane hypertenznej krízy, hypertenznej encefalopatie a záchvatov.

S cieľom zaistiť efektívnu erytropoézu u všetkých pacientov sa má hodnotiť hladina železa pred terapiou a počas nej a môže byť potrebná dodatočná liečba železom.

Absencia reakcie na terapiu Aranespom má okamžite viesť k hľadaniu príčin. Nedostatok železa, kyseliny listovej alebo vitamínu B12 znižuje efektívnosť ESA, a má byť preto upravený. Aj opakované infekcie, zápalové alebo traumatické epizódy, okultné straty krvi, hemolýza, ťažká otrava hliníkom, základné krvné ochorenia alebo fibróza kostnej drene môžu ovplyvniť odpoveď na erythropoetíny. Ako súčasť hodnotenia má byť stanovený počet retikulocytov. Ak sa vylúčia typické príčiny chýbajúcej odpovede a pacient má retikulocytopéniu, musí sa zväžiť vyšetrenie kostnej drene. Ak je kostná dreň konzistentná s PRCA (Pure Red Cell Aplasia, čistá aplázia červených krviniek), musí sa vykonať testovanie na antierythropoetínové protilátky.

V súvislosti s liečbou epoetínom boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie (SCAR, *severe cutaneous adverse reactions*) vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS) a toxickéj epidermálnej nekrolýzy (TEN), ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo fatálne. Závažnejšie prípady sa pozorovali pri dlhodobom pôsobiacich epoetínoch.

Pri predpisovaní majú byť pacienti informovaní o prejavoch a príznakoch a starostlivo sledovaní na kožné reakcie. Ak sa objavia prejavy a príznaky svedčiace o týchto reakciách, Aranesp sa má hneď vysadiť a má sa uvažovať o alternatívnej liečbe.

Ak sa v dôsledku používania Aranespu vyvinie u pacienta závažná kožná reakcia ako SJS alebo TEN, liečba Aranespom sa u tohto pacienta už nikdy nesmie obnoviť.

V súvislosti s ESA vrátane Aranespu bola hlásená čistá aplázia červených krviniek spôsobená neutralizáciou antierythropoetínových protilátok. Tento jav bol hlásený predovšetkým u pacientov s CHZO liečených subkutánne. Ukázalo sa, že tieto protilátky reagujú skrížene so všetkými erythropoetickými proteínmi a pacienti podozriví alebo diagnostikovaní ako nosiči protilátok neutralizujúcich erythropoetín by nemali prejsť na Aranesp (pozri časť 4.8).

Paradoxné zníženie hemoglobínu a rozvoj závažnej anémie súvisiacej s nízkymi počtami retikulocytov má byť podnetom na ukončenie liečby epoetínom a na vykonanie vyšetrenia antierythropoetínových protilátok. Prípady boli hlásené u pacientov s hepatitídou C liečených interferónom a ribavirínom, keď sa epoetíny používajú súčasne. Epoetíny nie sú schválené na liečbu anémie súvisiacej s hepatitídou C.

Vo všetkých štúdiách s Aranespom bola aktívna choroba pečene vylučovacím kritériom, a preto nie sú k dispozícii žiadne údaje od pacientov trpiacich zníženou funkciou pečene. Keďže pečeň je pre darbepoetín alfa a r-HuEPO považovaná za hlavný eliminačný orgán, Aranesp sa má u pacientov s ochorením pečene používať opatrne.

Aranesp sa má používať opatrne aj u pacientov s kosáčikovitou anémiou.

Zneužitie Aranespu zdravými osobami môže viesť k nadmernému zvýšeniu hematokritu. To môže byť spojené so život ohrozujúcimi komplikáciami kardiovaskulárneho systému.

Kryt ihly naplnenej injekčnej striekačky alebo naplneného pera obsahuje suchú prírodnú gumu (derivát latexu), ktorá môže spôsobovať alergické reakcie.

Aranesp sa má používať s opatnosťou u pacientov s epilepsiou. U pacientov užívajúcich Aranesp boli hlásené kŕče.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Pacienti s chronickým zlyhaním obličiek

U pacientov s chronickým zlyhaním obličiek nemá udržiavacia koncentrácia hemoglobínu presahovať horný limit cieľovej koncentrácie hemoglobínu odporúčenej v časti 4.2. V klinických štúdiách sa pozorovalo zvýšené riziko smrti, závažných kardiovaskulárnych alebo cerebrovaskulárnych príhod,

vrátane mozgovej príhody, a vaskulárnej trombózy po podaní ESA na dosiahnutie hodnoty hemoglobínu nad 12 g/dl (7,5 mmol/l).

U pacientov s chronickým zlyhaním obličiek treba pri eskalácii dávok Aranespu postupovať opatrne, pretože vysoké kumulatívne dávky epoetínu môžu súvisieť so zvýšeným rizikom mortality, závažnými srdcovocievnyimi a mozgovocievnyimi príhodami. U pacientov s nedostatočnou odpoveďou hemoglobínu na epoetíny treba zvážiť alternatívne vysvetlenia tejto nedostatočnej odpovede (pozri časti 4.2 a 5.1).

Kontrolované klinické skúšania nepreukázali významné prínosy, ktoré možno pripísať podaniu epoetínov, keď sa koncentrácia hemoglobínu zvýši nad hodnotu nevyhnutnú na kontrolu príznakov anémie a prevenciu transfúzie krvi.

Doplňková terapia železom sa odporúča u všetkých pacientov so sérovými hodnotami feritínu pod 100 µg/l alebo u tých, u ktorých je saturácia transferínu pod 20 %.

Sérové hladiny draslíka je počas liečby Aranespom nutné pravidelne monitorovať. Zvýšenie hladiny draslíka bolo hlásené u niekoľkých pacientov liečených Aranespom, aj keď nebola preukázaná príčinná súvislosť. Ak sa pozoruje zvýšená alebo rastúca hladina draslíka, odporúča sa zvážiť prerušenie podávania Aranespu, kým sa hladina draslíka neupraví.

Pacienti s malígnym nádorovým ochorením

Vplyv na rast nádoru

Epoetíny sú rastové faktory, ktoré predovšetkým podporujú tvorbu červených krviniek. Na povrchu rôznych nádorových buniek sa môžu nachádzať receptory pre erytropoetín. Ako pri všetkých rastových faktoroch, aj pri epoetínoch existuje riziko, že môžu podporovať rast nádorov. V niekoľkých kontrolovaných štúdiách sa nepreukázalo, že epoetíny zlepšujú celkové prežitie alebo že znižujú riziko progresie tumoru u pacientov s anémiou v súvislosti s malígnym nádorovým ochorením.

V kontrolovaných klinických štúdiách sa preukázalo, že podávanie Aranespu a iných ESA:

- skracuje čas do progresie tumoru u pacientov s pokročilým nádorovým ochorením hlavy a krku, ktorí sú liečení ožarovaním, keď sa podáva na dosiahnutie hodnoty hemoglobínu nad 14 g/dl (8,7 mmol/l), ESA nie sú indikované na použitie u tejto populácie pacientov.
- skracuje celkové prežitie a zvyšuje incidenciu smrti pravdepodobne spôsobenú progresiou ochorenia do 4 mesiacov u pacientov s metastatickým nádorovým ochorením prsníka, ktorí dostávajú chemoterapiu, keď sa podáva na dosiahnutie hodnoty hemoglobínu 12 – 14 g/dl (7,5 – 8,7 mmol/l).
- zvyšuje riziko smrti, keď sa podáva na dosiahnutie hodnoty hemoglobínu na 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacientov s aktívnym malígnym ochorením, ktorí nedostávajú ani chemoterapiu ani ožarovanie. ESA nie sú indikované na použitie u tejto populácie pacientov.

Vzhľadom na vyššie uvedené skutočnosti v niektorých klinických situáciách má byť preferovanou liečbou na zvládnutie anémie u pacientov s rakovinou krvná transfúzia. Rozhodnutie podávať rekombinantné erytropoetíny má vychádzať z hodnotenia prínosu a rizika so zapojením individuálneho pacienta, ktoré má vziať do úvahy špecifický klinický kontext. Faktory, ktoré treba zvážiť pri tomto hodnotení, majú zahŕňať typ nádoru a jeho štádium, stupeň anémie, prognózu prežitia, celkové prostredie, v ktorom je pacient liečený, a preferencie pacienta (pozri časť 5.1).

Ak u pacientov so solídnymi tumormi alebo lymfoproliferatívnymi malignitami hladina hemoglobínu prevyšuje 12 g/dl (7,5 mmol/l), je nutné presne nasledovať úpravu dávkovania opísanú v časti 4.2, aby sa minimalizovalo potenciálne riziko trombembolických príhod. V pravidelných intervaloch je nutné monitorovať počet krvných doštičiek a hladinu hemoglobínu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Zatiaľ dosiahnuté klinické výsledky neindikujú žiadne interakcie medzi darbepoetínom alfa a inými látkami. Napriek tomu existuje možnosť interakcie s inými látkami, ktoré sa intenzívne viažu na červené krvinky, napr. cyklosporín, takrolimus. Ak sa Aranesp podáva súčasne s hociktorými z týchto terapií, krvné hladiny týchto látok majú byť monitorované a dávkovanie upravené v závislosti od rastúcej koncentrácie hemoglobínu.

4.6 Gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne adekvátne a dobre kontrolované štúdie s Aranespom u gravidných žien.

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame škodlivé účinky na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj. Nezistila sa žiadna zmena fertility.

Pri predpisovaní Aranespu gravidným ženám je potrebná opatrnosť.

Ženám, ktoré otehotnejú počas liečby Aranespom, sa odporúča vstúpiť do programu spoločnosti Amgen na sledovanie gravidity. Kontaktné údaje sú uvedené v časti 6 písomnej informácie pre používateľa.

Dojčenie

Nie je známe, či sa Aranesp vylučuje do ľudského mlieka. Riziko pre dojčené dieťa nie je možné vylúčiť. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie, alebo ukončiť/prerušiť liečbu Aranespom, sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Aranesp nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Identifikované nežiaduce reakcie súvisiace s Aranespom sú hypertenzia, mozgová príhoda, tromboembolické udalosti, záchvaty, alergické reakcie, vyrážka/erytém a čísta aplázia červených krviniek (PRCA); pozri časť 4.4.

Zaznamenala sa bolesť v mieste vpichu ako pripísateľná liečbe v štúdiách, kde sa Aranesp podával subkutánnou injekciou. Diskomfort v mieste podania bol zvyčajne mierny a prechodný a vyskytoval sa predovšetkým po prvej injekcii.

Zoznam nežiaducich reakcií zoradených do tabuľky

Incidencia nežiaducich reakcií je uvedená nižšie podľa triedy orgánových systémov a frekvencie. Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov).

Údaje sú uvedené oddelene pre pacientov s CHZO a pacientov s rakovinou, čo vyjadruje odlišný profil nežiaducich reakcií u týchto populácií.

Pacienti s chronickým zlyhaním obličiek

Prezentované údaje pochádzajú z kontrolovaných štúdií s 1 357 pacientmi, 766 pacientom bol podávaný Aranesp a 591 pacientov dostávalo r-HuEPO. V skupine s Aranespom 83 % pacientov dostávalo dialýzu a 17 % pacientov nedostávalo dialýzu. V ďalšej klinickej štúdií (TREAT, pozri časť 5.1) bola identifikovaná mozgová príhoda ako nežiaduca reakcia.

Incidencia nežiaducich reakcií z kontrolovaných klinických štúdií a zo skúseností po uvedení lieku na trh:

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Výskyt	Nežiaduca reakcia
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neznáme*	Čistá aplázia červených krviniek
Poruchy imunitného systému	Veľmi časté*	Hypersenzitivita
Poruchy nervového systému	Časté	Mozgová príhoda
	Menej časté*	Záchvaty
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Veľmi časté	Hypertenzia
Poruchy ciev	Menej časté	Trombembolické udalosti
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	Vyrážka/erytém
	Neznáme*	Stevensov-Johnsonov syndróm/toxická epidermálna nekrolýza (SJS/TEN), multiformný erytém, tvorba pľuzgierov, exfoliácia kože
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté	Bolesť v mieste vpichu
	Neznáme	Podliatina v mieste vpichu Krvácanie v mieste vpichu

* pozri časť „Opis vybraných nežiaducich reakcií“

* pozri časť 4.4

Pacienti s malígnym nádorovým ochorením

Nežiaduce reakcie boli zistené na základe údajov zhromaždených zo siedmich randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdií s Aranespom s celkovým počtom 2 112 pacientov (Aranesp 1 200, placebo 912). Klinické štúdie zahŕňali pacientov so solidnými tumormi (napr. nádorom pľúc, prsníka, hrubého čreva, vaječníka) a s lymfatickými zhubnými nádormi (napr. lymfóm, mnohonásobný myelóm).

Incidenca nežiaducich reakcií z kontrolovaných klinických štúdií a zo skúseností po uvedení lieku na trh:

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Výskyt	Nežiaduca reakcia
Poruchy imunitného systému	Veľmi časté*	Hypersenzitivita
Poruchy nervového systému	Menej časté*	Záchvaty
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Časté*	Hypertenzia
Poruchy ciev	Časté	Trombembolické udalosti, vrátane pľúcnej embólie
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	Vyrážka/erytém
	Neznáme*	Stevensov-Johnsonov syndróm/toxická epidermálna nekrolýza (SJS/TEN), multiformný erytém, tvorba pľuzgierov, exfoliácia kože
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	Edém
	Časté	Bolesť v mieste vpichu
	Neznáme	Podliatina v mieste vpichu Krvácanie v mieste vpichu

* pozri časť „Opis vybraných nežiaducich reakcií“

* pozri časť 4.4

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Pacienti s chronickým renálnym zlyhaním

Mozgová príhoda sa zaznamenala ako častá u pacientov s CHZO v štúdiu TREAT (pozri časť 5.1).

V ojedinelých prípadoch bola v súvislosti s liečbou Aranespom hlásená čistá aplázia červených krviniek (PRCA) spôsobená neutralizujúcimi antierytropoetínovými protilátkami, predovšetkým u pacientov s CHZO liečených subkutánne. V prípade potvrdenia diagnózy PRCA musí byť liečba Aranespom prerušená a pacienti nemajú prejsť na iný rekombinantný erytropoézu stimulujúci proteín (pozri časť 4.4).

Frekvencia všetkých hypersenzitívnych reakcií bola odhadovaná z údajov z klinických skúšaní ako veľmi častá u pacientov s CHZO. Zaznamenali sa hlásenia závažných hypersenzitívnych reakcií vrátane anafylaktickej reakcie, angioedému, alergického bronchospazmu, kožnej vyrážky a urtikárie súvisiacich s darbepoetínom alfa.

Boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie (SCAR, *severe cutaneous adverse reactions*) vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS) a toxického epidermálnej nekrolýzy (TEN), ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo fatálne (pozri časť 4.4).

U pacientov liečených darbepoetínom alfa sa zaznamenali záchvaty (pozri časť 4.4). Frekvencia je odhadovaná z údajov z klinických skúšaní ako menej častá u pacientov s CHZO.

Pacienti s malígnym nádorovým ochorením

U pacientov s malígnym nádorovým ochorením sa v skúsenostiach po uvedení lieku na trh pozorovala hypertenzia (pozri časť 4.4). Frekvencia je odhadovaná z údajov z klinických skúšaní ako častá u pacientov s malígnym nádorovým ochorením a bola častá aj v placebových skupinách.

U pacientov s malígnym nádorovým ochorením sa v skúsenostiach po uvedení lieku na trh pozorovali hypersenzitívne reakcie. Frekvencia všetkých hypersenzitívnych reakcií bola odhadovaná z údajov

z klinických skúšaní ako veľmi častá u pacientov s malígnym nádorovým ochorením. Hypersenzitívne reakcie boli tiež veľmi časté v placebových skupinách. Zaznamenali sa hlásenia závažných hypersenzitívnych reakcií vrátane anafylaktickej reakcie, angioedému, alergického bronchospazmu, kožnej vyrážky a urtikárie súvisiacich s darbepoetínom alfa.

Hlásené boli závažné kožné nežiaduce reakcie (SCAR, *severe cutaneous adverse reactions*) vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS) a toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN), ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo fatálne (pozri časť 4.4).

U pacientov liečených darbepoetínom alfa sa v skúsenostiach po uvedení lieku na trh zaznamenali záchvaty (pozri časť 4.4). Frekvencia je odhadovaná z údajov z klinických skúšaní ako menej častá u pacientov s malígnym nádorovým ochorením. Záchvaty boli časté v placebových skupinách.

Pediatrická populácia s chronickým renálnym zlyhaním

Vo všetkých pediatrických štúdiách zameraných na CHZO sa u pediatrických pacientov nezistili žiadne ďalšie nežiaduce reakcie v porovnaní s reakciami hlásenými u dospelých pacientov (pozri časť 5.1).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná 11, 825 08 Bratislava 26, tel: + 421 2 507 01 206, fax: + 421 2 507 01 237, internetová stránka: <http://www.sukl.sk/sk/bezpecnost-liekov>, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk.

4.9 Predávkovanie

Maximálne množstvo Aranespu, ktoré sa môže bezpečne podávať v jednorazovej dávke alebo viacnásobných dávkach, nebolo určené. Liečba Aranespom môže mať za následok polycytémiu, ak sa hemoglobín starostlivo nesleduje a dávka nie je primerane upravená. Po predávkovaní Aranespom sa pozorovali prípady závažnej hypertenzie (pozri časť 4.4).

V prípade polycytémie sa má podávanie Aranespu dočasne zastaviť (pozri časť 4.2). Ak je to klinicky indikované, možno vykonať flebotómiu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antianemiká, iné antianemiká. ATC kód: B03XA02.

Mechanizmus účinku

Ľudský erythropoetín je endogénny glykoproteínový hormón, ktorý cestou špecifických interakcií s erythropoetínovým receptorom na erytroidných progenitorových bunkách kostnej drene primárne reguluje erytropoézu. Tvorba erythropoetínu sa uskutočňuje a je regulovaná najmä v obličkách ako odpoveď na zmeny v oxygenácii tkaniva. Produkcia endogénneho erythropoetínu je poškodená u pacientov s chronickým zlyhaním obličiek a hlavnou príčinou ich anémie je deficit erythropoetínu. U pacientov s malígnym nádorovým ochorením, ktorí sú liečení chemoterapiou, je etiológia anémie multifaktoriálna. U týchto pacientov k anémii výrazne prispievajú oboje, deficit erythropoetínu a redukovaná odpoveď erytroidných progenitorových buniek na endogénny erythropoetín.

Farmakodynamické účinky

Darbepoetín alfa stimuluje erytropoézu tým istým mechanizmom ako endogénny hormón. Darbepoetín alfa obsahuje päť N-prepojených uhl'ovodíkových reťazcov, kým endogénny hormón a rekombinantný ľudský erytropoetín (r-HuEPO) majú tri reťazce. Dodatočné cukrové zvyšky sa molekulárne neodlišujú od tých v molekule endogénneho hormónu. Vzhľadom na zvýšený obsah uhl'ovodíkov má darbepoetín alfa dlhší eliminačný polčas ako r-HuEPO a následne aj väčšiu *in vivo* aktivitu. Napriek týmto molekulárnym zmenám si darbepoetín alfa zachováva veľmi úzku špecificitu pre erytropoetínový receptor.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Pacienti s chronickým zlyhaním obličiek

V dvoch klinických štúdiách sa u pacientov s CHZO zaznamenalo vyššie riziko úmrtia a závažných kardiovaskulárnych udalostí, keď sa podávajú ESA na dosiahnutie vyšších hladín hemoglobínu (13,5 g/dl (8,4 mmol/l) oproti nižším hladinám hemoglobínu 11,3 g/dl (7,1 mmol/l); 14 g/dl (8,7 mmol/l) oproti 10 g/dl (6,2 mmol/l)).

V randomizovanej, dvojito zaslepenej korekčnej štúdií (n = 358) porovnávajúcej dávkovanie jedenkrát každé dva týždne a jedenkrát mesačne u pacientov s CHZO bez dialýzy bolo dávkovanie darbepoetínu alfa jedenkrát mesačne na korekciu anémie neinferiórne k dávkovaniu jedenkrát každé dva týždne. Medián (kvartil 1, kvartil 3) času do dosiahnutia korekcie hemoglobínu (zvýšenie z východiskovej hladiny na $\geq 10,0$ g/dl a $\geq 1,0$ g/dl) bol 5 týždňov pre obe dávkovania jedenkrát každé dva týždne (3, 7 týždňov) a jedenkrát mesačne (3, 9 týždňov). Počas hodnotiaceho obdobia (29 – 33 týždňov) bol priemer (95 % CI) týždennej ekvivalentnej dávky 0,20 (0,17; 0,24) $\mu\text{g/kg}$ v skupine s dávkovaním jedenkrát každé dva týždne a 0,27 (0,23; 0,32) $\mu\text{g/kg}$ v skupine s dávkovaním jedenkrát mesačne.

V randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií (TREAT) s 4 038 pacientmi s CHZO bez dialýzy s diabetom typu 2 a hladinami hemoglobínu ≤ 11 g/dl dostávali pacienti buď liečbu darbepoetínom alfa na dosiahnutie cieľových hladín hemoglobínu 13 g/dl, alebo placebo (a darbepoetín alfa ako záchranný liek pri hladine hemoglobínu nižšej ako 9 g/dl). Štúdiá nespĺnila primárny cieľ preukázania zníženého rizika pre mortalitu z akéhokoľvek dôvodu, kardiovaskulárnu morbiditu (darbepoetín alfa oproti placebo; HR 1,05, 95 % CI (0,94; 1,17)) alebo mortalitu z akéhokoľvek dôvodu alebo ochorenie obličiek terminálneho štádia (ESRD) (darbepoetín alfa oproti placebo; HR 1,06; 95 % CI (0,95; 1,19)). Analýza individuálnych zložiek kompozitných cieľových ukazovateľov preukázala nasledujúce HR (95 % CI): úmrtie 1,05 (0,92; 1,21), kongestívne zlyhanie srdca (CHF) 0,89 (0,74; 1,08), infarkt myokardu (IM) 0,96 (0,75; 1,23), mozgová príhoda 1,92 (1,38; 2,68), hospitalizácia z dôvodu ischémie myokardu 0,84 (0,55; 1,27), ESRD 1,02 (0,87; 1,18).

Vykonali sa združené *post hoc* analýzy klinických štúdií s látkami stimulujúcimi erytropoézu (ESA) u pacientov s chronickým zlyhaním obličiek (dialyzovaných, nedialyzovaných, diabetických a nediatetických pacientov). Pozorovala sa tendencia k zvýšeniu odhadov rizika pre celkovú mortalitu, srdcovocievne a mozgovocievne príhody súvisiace s vyššími kumulatívnymi dávkami ESA nezávisle od stavu diabetu alebo dialýzy (pozri časti 4.2 a 4.4).

Pediatriká populácia

V randomizovanej klinickej štúdií sa 114 pediatrickým pacientom vo veku 2 až 18 rokov s chronickým ochorením obličiek, ktorí podstupovali alebo nepodstupovali dialýzu a ktorí boli anemickí (hemoglobín < 10,0 g/dl) a neliečili sa látkou stimulujúcou erytropoézu (ESA), na korekciu anémie podával darbepoetín alfa jedenkrát týždenne (n = 58) alebo jedenkrát každé dva týždne (n = 56). Koncentrácie hemoglobínu sa upravili na ≥ 10 g/dl u > 98 % (p < 0,001) pediatrických pacientov, ktorým bol podávaný darbepoetín alfa jedenkrát týždenne, a u 84 % (p = 0,293) jedenkrát každé dva týždne. V čase, keď sa prvýkrát dosiahla hodnota hemoglobínu $\geq 10,0$ g/dl, priemerná dávka (štandardná odchýlka) upravená podľa telesnej hmotnosti bola 0,48 (0,24) $\mu\text{g/kg}$ (rozpätie: 0,0 až 1,7 $\mu\text{g/kg}$) jedenkrát týždenne v skupine s dávkovaním jedenkrát týždenne a 0,76 (0,21) $\mu\text{g/kg}$ (rozpätie: 0,3 až 1,5 $\mu\text{g/kg}$) jedenkrát za dva týždne v skupine s dávkovaním každé dva týždne.

V klinickej štúdií so 124 pediatrickými pacientmi vo veku 1 až 18 rokov s chronickým ochorením obličiek, ktorí podstupovali alebo nepodstupovali dialýzu a boli stabilizovaní epoetínom alfa, boli randomizovaní buď na používanie darbepoetínu alfa podávaného jedenkrát týždenne (subkutánne alebo intravenózne) s použitím pomeru prepočtu dávky 238 : 1, alebo na pokračovanie v liečbe epoetínom alfa v súčasnej dávke, dávkovacím režimom aj ceste podávania. Primárny koncový ukazovateľ účinnosti [zmena hodnoty hemoglobínu medzi začiatkom liečby a hodnotiacim obdobím (21. – 28. týždeň)] bol v oboch skupinách porovnateľný. Priemerná hodnota hemoglobínu na začiatku liečby pri r-HuEPO bola 11,1 (štandardná odchýlka 0,7) g/dl a pri darbepoetíne alfa 11,3 (štandardná odchýlka 0,6) g/dl. Priemerná hladina hemoglobínu v 28. týždni pri r-HuEPO bola 11,1 (štandardná odchýlka 1,4) g/dl a pri darbepoetíne alfa 11,1 (štandardná odchýlka 1,1) g/dl.

V európskej observačnej registračnej štúdií, do ktorej bolo zaradených 319 pediatrických pacientov s chronickým ochorením obličiek (13 (4,1 %) pacientov vo veku < 1 rok, 83 (26,0 %) pacientov vo veku 1 – < 6 rokov, 90 (28,2 %) pacientov vo veku 6 – < 12 rokov a 133 (41,7 %) pacientov vo veku ≥ 12 rokov) liečených darbepoetínom alfa, sa priemerné koncentrácie hemoglobínu pohybovali v rozpätí 11,3 a 11,5 g/dl a priemerné dávky darbepoetínu alfa upravené podľa telesnej hmotnosti ostali počas celého trvania štúdie pomerne stále (v rozpätí 2,31 $\mu\text{g/kg/mesiac}$ až 2,67 $\mu\text{g/kg/mesiac}$) v celej populácii.

V týchto štúdiách neboli zistené žiadne významné rozdiely medzi bezpečnostným profilom u pediatrických pacientov a bezpečnostným profilom, ktorý bol hlásený u dospelých pacientov (pozri časť 4.8).

Pacienti s malígnym nádorovým ochorením liečení chemoterapiou

V prospektívnej, randomizovanej, dvojito zaslepanej, placebom kontrolovanej štúdií s 314 pacientmi s malígnym nádorovým ochorením pľúc liečenými chemoterapiou s obsahom platiny bol pozorovaný značný pokles potreby transfúzie (p < 0,001).

Klinické štúdie dokázali, že darbepoetín alfa má podobnú účinnosť, keď je podávaný ako jedna injekcia jedenkrát za tri týždne, jedenkrát za dva týždne alebo jedenkrát týždenne bez akéhokoľvek zvýšenia celkovej dávky.

Bezpečnosť a účinnosť liečby Aranespom (s dávkovaním jedenkrát za tri týždne) v znížení požiadavky transfúzie erytrocytov u pacientov podstupujúcich chemoterapiu bola hodnotená v randomizovanej, dvojito zaslepanej, mnohonárodnej štúdií. Štúdia zahŕňala 705 anemických pacientov s nemyeloidnými malignitami, ktorí dostávali multicyklickú chemoterapiu. Pacientom bola náhodne pridelená dávka buď 500 μg Aranespu jedenkrát za tri týždne, alebo 2,25 $\mu\text{g/kg}$ jedenkrát týždenne. U oboch skupín bola dávka znížená o 40 % v porovnaní s predchádzajúcou dávkou (napr. prvé zníženie dávky na 300 μg v skupine s dávkovaním jedenkrát za tri týždne a na 1,35 $\mu\text{g/kg}$ v skupine s dávkovaním jedenkrát týždenne), ak sa hemoglobín zvýšil o viac ako 1 g/dl počas 14 dní. V skupine s dávkovaním jedenkrát za tri týždne si 72 % pacientov vyžadovalo zníženie dávky. V skupine s dávkovaním jedenkrát týždenne si 75 % pacientov vyžadovalo zníženie dávky. Štúdia podporuje

skutočnosť, že dávkovanie 500 µg jedenkrát za tri týždne je porovnateľné s podávaním jedenkrát týždenne, čo sa týka počtu pacientov, ktorí dostali aspoň jednu transfúziu erytrocytov od 5. týždňa do konca liečby.

V prospektívnej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií s 344 anemickými pacientmi s lymfoproliferatívnymi malignitami liečenými chemoterapiou bol pozorovaný značný pokles potreby transfúzie a zlepšenie hemoglobínovej odpovede ($p < 0,001$). Takisto bolo zaznamenané zlepšenie v únavnosti, merané podľa rebríčka funkčného hodnotenia únavnosti počas terapie rakoviny (Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)).

Erytropoetín je rastový faktor, ktorý predovšetkým podporuje tvorbu červených krviniek. Na povrchu rôznych nádorových buniek sa môžu nachádzať receptory pre erytropoetín.

Prežívanie a nádorová progresia boli skúmané v piatich veľkých kontrolovaných štúdiách zahŕňajúcich celkovo 2 833 pacientov, z ktorých štyri boli dvojito zaslepené, placebom kontrolované štúdie a jedna otvorená štúdia. Dve štúdie zaradili pacientov, ktorí boli liečení chemoterapiou. Cieľová koncentrácia hemoglobínu v dvoch štúdiách bola > 13 g/dl; vo zvyšných troch štúdiách bola 12 – 14 g/dl. V otvorenej štúdií nebol žiadny rozdiel v celkovom prežívaní medzi pacientmi liečenými rekombinantným ľudským erytropoetínom a kontrolami. V štyroch placebom kontrolovaných štúdiách sa pomer rizika pre celkové prežívanie pohyboval medzi 1,25 a 2,47 v prospech kontrol. Tieto štúdie preukázali stále neobjasnené štatisticky významné zvýšenie mortality u pacientov s anémiou spojenou s rôznymi častými nádorovými ochoreniami, ktorí dostávali rekombinantný ľudský erytropoetín, v porovnaní s kontrolami. Výsledné celkové prežívanie v skúšaní sa nedalo dostatočne vysvetliť rozdielmi v incidencii trombózy a s tým súvisiacich komplikácií medzi pacientmi, ktorí dostávali rekombinantný ľudský erytropoetín, a pacientmi v kontrolnej skupine.

Vykonalo sa aj systémové preskúmanie zahŕňajúce viac ako 9 000 pacientov s malígnym nádorovým ochorením, ktorí sa zúčastnili 57 klinických skúšaní. Metaanalýza údajov o celkovom prežívaní stanovila odhadovaný pomer rizika 1,08 v prospech kontrol (95 % CI: 0,99; 1,18; 42 skúšaní a 8 167 pacientov).

Zvýšené relatívne riziko trombembolických príhod (RR 1,67; 95 % CI: 1,35; 2,06; 35 skúšaní a 6 769 pacientov) sa pozorovalo u pacientov liečených rekombinantným ľudským erytropoetínom. Preto existuje stále dôkaz o možnom významnom poškodení pacientov s nádorovým ochorením, ktorí sú liečení rekombinantným ľudským erytropoetínom. Nie je jasné, do akej miery možno tieto výsledky aplikovať na podávanie rekombinantného ľudského erytropoetínu pacientom s nádorovým ochorením liečených chemoterapiou na dosiahnutie koncentrácií hemoglobínu menej ako 13 g/dl, pretože niekoľko pacientov s týmito vlastnosťami bolo vylúčených zo skúmaných údajov.

Analýza údajov na úrovni pacienta sa tiež uskutočnila u viac ako 13 900 pacientov s rakovinou (chemo-, rádio-, chemorádioterapia alebo žiadna terapia), ktorí sa zúčastnili 53 kontrolovaných klinických skúšaní zahŕňajúcich niekoľko epoetínov. Výsledkom metaanalýzy údajov o celkovom prežívaní bol odhad pomeru rizika 1,06 v prospech kontrol (95 % CI: 1,00; 1,12; 53 skúšaní a 13 933 pacientov) a u pacientov s rakovinou liečených chemoterapiou bol pomer rizika celkového prežívania 1,04 (95 % CI: 0,97; 1,11; 38 skúšaní a 10 441 pacientov). Metaanalýzy tiež naznačujú trvale a významne zvýšené relatívne riziko trombembolických príhod u pacientov s rakovinou liečených rekombinantným ľudským erytropoetínom (pozri časť 4.4).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Vzhľadom na zvýšený obsah uhlíkovodíkov ostáva hladina darbepoetínu alfa v krvnom obeh nad minimálnou, erytropoézu stimulujúcou koncentráciou dlhšie ako ekvivalentná mólová dávka r-HuEPO, čo na dosiahnutie tej istej biologickej reakcie umožňuje podávať darbepoetín alfa menej často.

Pacienti s chronickým zlyhaním obličiek

Farmakokinetika darbepoetínu alfa bola klinicky študovaná u pacientov s chronickým zlyhaním obličiek po jeho intravenóznom a subkutánnom podaní. Terminálny polčas darbepoetínu alfa je 21 hodín (štandardná odchýlka 7,5) po intravenóznom podaní. Klírens darbepoetínu alfa je 1,9 ml/hod/kg (štandardná odchýlka 0,56) a distribučný objem (V_{ss}) sa približne rovná objemu plazmy (50 ml/kg). Biologická dostupnosť predstavuje 37 % po subkutánnom podaní. Po mesačnom subkutánnom podávaní darbepoetínu alfa v dávkach od 0,6 do 2,1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ bol jeho terminálny polčas 73 hodín (štandardná odchýlka 24). Dlhší terminálny polčas darbepoetínu alfa podaného subkutánne v porovnaní s intravenóznym podaním je spôsobený odlišnou kinetikou subkutánnej absorpcie. Počas klinických štúdií bola pozorovaná minimálna kumulácia liečiva v prípade oboch spôsobov podania. V predklinických štúdiách sa ukázalo, že renálny klírens je minimálny (do 2 % celkového klírnsu) a neovplyvňuje sérový polčas.

S cieľom zistiť dávku požadovanú na udržanie hemoglobínu boli analyzované údaje od 809 pacientov liečených Aranespom v európskych klinických štúdiách; neboli pozorované žiadne rozdiely medzi priemernou týždennou dávkou podanou cestou intravenózne alebo subkutánnej injekcie.

U pediatrických pacientov (vo veku 2 – 16 rokov) s CHZO, ktorí buď dostávali, alebo nedostávali dialýzu, sa vyhodnotila farmakokinetika darbepoetínu alfa na základe vzoriek odoberaných počas 2 týždňov (336 hodín) po jednej alebo dvoch subkutánných alebo intravenózných dávkach. Keď sa dodržal rovnaký čas odoberania vzoriek, pozorované farmakokinetické údaje a populačné farmakokinetické modelovanie preukázali, že farmakokinetika darbepoetínu alfa bola rovnaká u pediatrických aj u dospelých pacientov s CHZO.

Vo farmakokinetickej štúdii fázy 1 sa po intravenózne aplikácii pozoroval približne 25 % rozdiel v ploche pod krivkou od času 0 do nekonečna ($\text{AUC}[0-\infty]$) medzi pediatrickými a dospelými pacientmi; tento rozdiel bol však nižší ako dvojnásobný rozsah $\text{AUC}(0-\infty)$ pozorovaný u pediatrických pacientov. $\text{AUC}(0-\infty)$ bolo rovnaké u dospelých aj u pediatrických pacientov s CHZO po subkutánnom podaní. Polčas bol tiež rovnaký u dospelých aj u pediatrických pacientov s CHZO po intravenózne i subkutánnej aplikácii.

Pacienti s malígnym nádorovým ochorením liečení chemoterapiou

Po subkutánnom podaní 2,25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ dospelým pacientom s malígnym nádorovým ochorením dosiahla priemerná maximálna koncentrácia darbepoetínu alfa 10,6 ng/ml (štandardná odchýlka 5,9) v priemernom čase 91 hodín (štandardná odchýlka 19,7). Tieto parametre boli v súlade s lineárnou farmakokinetikou v rámci širokého rozpätia dávok (0,5 až 8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ týždenne a 3 až 9 $\mu\text{g}/\text{kg}$ každé dva týždne). Farmakokinetické parametre sa nezmenili počas opakovaného podávania po dobu 12 týždňov (dávkovanie každý týždeň alebo každé dva týždne). Pozoroval sa predpokladaný mierny (< 2-násobný) nárast sérovej koncentrácie v čase približujúcom sa rovnovážnemu stavu, ale neočakávaná kumulácia v súvislosti s opakovaným podávaním nebola zaznamenaná. Farmakokinetická štúdia, ktorá bola robená u pacientov s anémiou indukovanou chemoterapiou liečených dávkou 6,75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ darbepoetínu alfa podávaného subkutánne jedenkrát za 3 týždne v kombinácii s chemoterapiou, umožnila sledovanie terminálneho polčasu. V tejto štúdii priemer (štandardná odchýlka) terminálneho polčasu bol 74 hodín (štandardná odchýlka 27).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Vo všetkých štúdiách na potkanoch a psoch spôsobil darbepoetín alfa značný nárast hemoglobínu, hematokritu, počtu červených krviniek a retikulocytov, ktoré sa zhodujú s očakávanými farmakologickými účinkami. Nežiaduce účinky pozorované pri veľmi vysokých dávkach boli považované za súvisiace s nadsadeným farmakologickým efektom (znížená perfúzia tkanív spôsobená zvýšenou viskozitou krvi). Tieto nežiaduce účinky zahŕňajú myelofibrózu a hypertrofiu sleziny, ako aj rozširovanie EKG-QRS komplexu u psov, arytmia a vplyv na QT interval sa nepozorovali.

Darbepoetín alfa neukázal genotoxický potenciál ani nemal vplyv na proliferáciu nehematologických buniek *in vitro* alebo *in vivo*. V štúdiách chronickej toxicity neboli pozorované žiadne tumorogénne alebo neočakávané mitogénne odpovede v žiadnom type tkaniva. Karcinogénny potenciál darbepoetínu alfa nebol v dlhodobých štúdiách na zvieratách hodnotený.

V štúdiách na potkanoch a zajacoch nebol pozorovaný žiadny klinicky významný výskyt škodlivých účinkov na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj. Prienik placentou bol minimálny. Nezistili sa žiadne zmeny v plodnosti.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

dihydrogenfosforečnan sodný
hydrogenfosforečnan sodný
chlorid sodný
polysorbát 80
voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Nevykonali sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi ani podávať s inými liekmi vo forme infúzie.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchovávajúte v mrazničke.

Uchovávajúte vo vnútornom a vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Na účely ambulantného použitia môže byť Aranesp vyňatý zo skladovacieho miesta jedenkrát na maximálnu dobu siedmich dní a skladovaný pri izbovej teplote (do 25 °C). Ak sa raz vyberie z chladničky a dosiahne izbovú teplotu (do 25 °C), musí sa buď použiť do 7 dní, alebo zlikvidovať.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Aranesp 10 mikrogramov injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

0,4 ml injekčného roztoku (25 µg/ml darbepoetínu alfa) naplneného v injekčnej striekačke zo skla typu 1 s ihlou veľkosti 27 z nehrdzavejúcej ocele. Veľkosť balenia 1 alebo 4 naplnené injekčné striekačky.

Aranesp 15 mikrogramov injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

0,375 ml injekčného roztoku (40 µg/ml darbepoetínu alfa) naplneného v injekčnej striekačke zo skla typu 1 s ihlou veľkosti 27 z nehrdzavejúcej ocele. Veľkosť balenia 1 alebo 4 naplnené injekčné striekačky.

Aranesp 20 mikrogramov injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

0,5 ml injekčného roztoku (40 µg/ml darbepoetínu alfa) naplneného v injekčnej striekačke zo skla typu 1 s ihlou veľkosti 27 z nehrdzavejúcej ocele. Veľkosť balenia 1 alebo 4 naplnené injekčné striekačky.

Aranesp 30 mikrogramov injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

0,3 ml injekčného roztoku (100 µg/ml darbepoetínu alfa) naplneného v injekčnej striekačke zo skla typu 1 s ihlou veľkosti 27 z nehrdzavejúcej ocele. Veľkosť balenia 1 alebo 4 naplnené injekčné striekačky.

Aranesp 40 mikrogramov injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

0,4 ml injekčného roztoku (100 µg/ml darbepoetínu alfa) naplneného v injekčnej striekačke zo skla typu 1 s ihlou veľkosti 27 z nehrdzavejúcej ocele. Veľkosť balenia 1 alebo 4 naplnené injekčné striekačky.

Aranesp 50 mikrogramov injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

0,5 ml injekčného roztoku (100 µg/ml darbepoetínu alfa) naplneného v injekčnej striekačke zo skla typu 1 s ihlou veľkosti 27 z nehrdzavejúcej ocele. Veľkosť balenia 1 alebo 4 naplnené injekčné striekačky.

Aranesp 60 mikrogramov injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

0,3 ml injekčného roztoku (200 µg/ml darbepoetínu alfa) naplneného v injekčnej striekačke zo skla typu 1 s ihlou veľkosti 27 z nehrdzavejúcej ocele. Veľkosť balenia 1 alebo 4 naplnené injekčné striekačky.

Aranesp 80 mikrogramov injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

0,4 ml injekčného roztoku (200 µg/ml darbepoetínu alfa) naplneného v injekčnej striekačke zo skla typu 1 s ihlou veľkosti 27 z nehrdzavejúcej ocele. Veľkosť balenia 1 alebo 4 naplnené injekčné striekačky.

Aranesp 100 mikrogramov injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

0,5 ml injekčného roztoku (200 µg/ml darbepoetínu alfa) naplneného v injekčnej striekačke zo skla typu 1 s ihlou veľkosti 27 z nehrdzavejúcej ocele. Veľkosť balenia 1 alebo 4 naplnené injekčné striekačky.

Aranesp 130 mikrogramov injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

0,65 ml injekčného roztoku (200 µg/ml darbepoetínu alfa) naplneného v injekčnej striekačke zo skla typu 1 s ihlou veľkosti 27 z nehrdzavejúcej ocele. Veľkosť balenia 1 alebo 4 naplnené injekčné striekačky.

Aranesp 150 mikrogramov injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

0,3 ml injekčného roztoku (500 µg/ml darbepoetínu alfa) naplneného v injekčnej striekačke zo skla typu 1 s ihlou veľkosti 27 z nehrdzavejúcej ocele. Veľkosť balenia 1 alebo 4 naplnené injekčné striekačky.

Aranesp 300 mikrogramov injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

0,6 ml injekčného roztoku (500 µg/ml darbepoetínu alfa) naplneného v injekčnej striekačke zo skla typu 1 s ihlou veľkosti 27 z nehrdzavejúcej ocele. Veľkosť balenia 1 alebo 4 naplnené injekčné striekačky.

Aranesp 500 mikrogramov injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

1 ml injekčného roztoku (500 µg/ml darbepoetínu alfa) naplneného v injekčnej striekačke zo skla typu 1 s ihlou veľkosti 27 z nehrdzavejúcej ocele. Veľkosť balenia 1 alebo 4 naplnené injekčné striekačky.

Injekčné striekačky môžu byť dodávané buď v blistrovom balení (1 alebo 4 kusy), s automatickým chráničom ihly alebo bez neho, alebo v neblistrovom balení (len 1 kus).

Kryt ihly naplnenej injekčnej striekačky obsahuje suchú prírodnú gumu (derivát latexu). Pozri časť 4.4.

Aranesp 10 mikrogramov injekčný roztok naplnený v injekčnom pere

0,4 ml injekčného roztoku (25 µg/ml darbepoetínu alfa) naplneného v pere s injekčnou striekačkou zo skla typu 1 a ihlou veľkosti 27 z nehrdzavejúcej ocele. Veľkosť balenia 1 alebo 4 naplnené perá.

Aranesp 15 mikrogramov injekčný roztok naplnený v injekčnom pere

0,375 ml injekčného roztoku (40 µg/ml darbepoetínu alfa) naplneného v pere s injekčnou striekačkou zo skla typu 1 a ihlou veľkosti 27 z nehrdzavejúcej ocele. Veľkosť balenia 1 alebo 4 naplnené perá.

Aranesp 20 mikrogramov injekčný roztok naplnený v injekčnom pere

0,5 ml injekčného roztoku (40 µg/ml darbepoetínu alfa) naplneného v pere s injekčnou striekačkou zo skla typu 1 a ihlou veľkosti 27 z nehrdzavejúcej ocele. Veľkosť balenia 1 alebo 4 naplnené perá.

Aranesp 30 mikrogramov injekčný roztok naplnený v injekčnom pere

0,3 ml injekčného roztoku (100 µg/ml darbepoetínu alfa) naplneného v pere s injekčnou striekačkou zo skla typu 1 a ihlou veľkosti 27 z nehrdzavejúcej ocele. Veľkosť balenia 1 alebo 4 naplnené perá.

Aranesp 40 mikrogramov injekčný roztok naplnený v injekčnom pere

0,4 ml injekčného roztoku (100 µg/ml darbepoetínu alfa) naplneného v pere s injekčnou striekačkou zo skla typu 1 a ihlou veľkosti 27 z nehrdzavejúcej ocele. Veľkosť balenia 1 alebo 4 naplnené perá.

Aranesp 50 mikrogramov injekčný roztok naplnený v injekčnom pere

0,5 ml injekčného roztoku (100 µg/ml darbepoetínu alfa) naplneného v pere s injekčnou striekačkou zo skla typu 1 a ihlou veľkosti 27 z nehrdzavejúcej ocele. Veľkosť balenia 1 alebo 4 naplnené perá.

Aranesp 60 mikrogramov injekčný roztok naplnený v injekčnom pere

0,3 ml injekčného roztoku (200 µg/ml darbepoetínu alfa) naplneného v pere s injekčnou striekačkou zo skla typu 1 a ihlou veľkosti 27 z nehrdzavejúcej ocele. Veľkosť balenia 1 alebo 4 naplnené perá.

Aranesp 80 mikrogramov injekčný roztok naplnený v injekčnom pere

0,4 ml injekčného roztoku (200 µg/ml darbepoetínu alfa) naplneného v pere s injekčnou striekačkou zo skla typu 1 a ihlou veľkosti 27 z nehrdzavejúcej ocele. Veľkosť balenia 1 alebo 4 naplnené perá.

Aranesp 100 mikrogramov injekčný roztok naplnený v injekčnom pere

0,5 ml injekčného roztoku (200 µg/ml darbepoetínu alfa) naplneného v pere s injekčnou striekačkou zo skla typu 1 a ihlou veľkosti 27 z nehrdzavejúcej ocele. Veľkosť balenia 1 alebo 4 naplnené perá.

Aranesp 130 mikrogramov injekčný roztok naplnený v injekčnom pere

0,65 ml injekčného roztoku (200 µg/ml darbepoetínu alfa) naplneného v pere s injekčnou striekačkou zo skla typu 1 a ihlou veľkosti 27 z nehrdzavejúcej ocele. Veľkosť balenia 1 alebo 4 naplnené perá.

Aranesp 150 mikrogramov injekčný roztok naplnený v injekčnom pere

0,3 ml injekčného roztoku (500 µg/ml darbepoetínu alfa) naplneného v pere s injekčnou striekačkou zo skla typu 1 a ihlou veľkosti 27 z nehrdzavejúcej ocele. Veľkosť balenia 1 alebo 4 naplnené perá.

Aranesp 300 mikrogramov injekčný roztok naplnený v injekčnom pere

0,6 ml injekčného roztoku (500 µg/ml darbepoetínu alfa) naplneného v pere s injekčnou striekačkou zo skla typu 1 a ihlou veľkosti 27 z nehrdzavejúcej ocele. Veľkosť balenia 1 alebo 4 naplnené perá.

Aranesp 500 mikrogramov injekčný roztok naplnený v injekčnom pere

1 ml injekčného roztoku (500 µg/ml darbepoetínu alfa) naplneného v pere s injekčnou striekačkou zo skla typu 1 a ihlou veľkosti 27 z nehrdzavejúcej ocele. Veľkosť balenia 1 alebo 4 naplnené perá.

Kryt ihly naplneného pera obsahuje suchú prírodnú gumu (derivát latexu). Pozri časť 4.4.

Aranesp 25 mikrogramov injekčný roztok v injekčnej liekovke

1 ml injekčného roztoku (25 µg/ml darbepoetínu alfa) v injekčnej liekovke zo skla typu 1 s elastomerickým uzáverom potiahnutým fluoropolymérom a s hliníkovým tesnením s vyklápacím prachovým krytom. Veľkosť balenia 1 alebo 4 injekčné liekovky.

Aranesp 40 mikrogramov injekčný roztok v injekčnej liekovke

1 ml injekčného roztoku (40 µg/ml darbepoetínu alfa) v injekčnej liekovke zo skla typu 1 s elastomerickým uzáverom potiahnutým fluoropolymérom a s hliníkovým tesnením s vyklápacím prachovým krytom. Veľkosť balenia 1 alebo 4 injekčné liekovky.

Aranesp 60 mikrogramov injekčný roztok v injekčnej liekovke

1 ml injekčného roztoku (60 µg/ml darbepoetínu alfa) v injekčnej liekovke zo skla typu 1 s elastomerickým uzáverom potiahnutým fluoropolymérom a s hliníkovým tesnením s vyklápacím prachovým krytom. Veľkosť balenia 1 alebo 4 injekčné liekovky.

Aranesp 100 mikrogramov injekčný roztok v injekčnej liekovke

1 ml injekčného roztoku (100 µg/ml darbepoetínu alfa) v injekčnej liekovke zo skla typu 1 s elastomerickým uzáverom potiahnutým fluoropolymérom a s hliníkovým tesnením s vyklápacím prachovým krytom. Veľkosť balenia 1 alebo 4 injekčné liekovky.

Aranesp 200 mikrogramov injekčný roztok v injekčnej liekovke

1 ml injekčného roztoku (200 µg/ml darbepoetínu alfa) v injekčnej liekovke zo skla typu 1 s elastomerickým uzáverom potiahnutým fluoropolymérom a s hliníkovým tesnením s vyklápacím prachovým krytom. Veľkosť balenia 1 alebo 4 injekčné liekovky.

Aranesp 300 mikrogramov injekčný roztok v injekčnej liekovke

1 ml injekčného roztoku (300 µg/ml darbepoetínu alfa) v injekčnej liekovke zo skla typu 1 s elastomerickým uzáverom potiahnutým fluoropolymérom a s hliníkovým tesnením s vyklápacím prachovým krytom. Veľkosť balenia 1 alebo 4 injekčné liekovky.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Škatuľka obsahuje písomnú informáciu pre používateľa s pokynmi na použitie a zaobchádzanie.

Naplneným perom Aranesp (SureClick) je aplikovaná úplná dávka každej prezentácie.

Aranesp je sterilný, ale nekonzervovaný produkt. Nepodávajte viac ako jednu dávku. Všetok liek, ktorý zostal, je nutné zlikvidovať.

Pred podaním je nutné skontrolovať, či roztok Aranespu neobsahuje viditeľné častice. Podat' možno iba bezfarebné, číre alebo jemne opaleskujúce roztoky. Netraste. Pred podaním nechajte, aby liek dosiahol izbovú teplotu.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLA

Aranesp 10 mikrogramov injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

EU/1/01/185/001 blistrové balenie (1 injekčná striekačka)
EU/1/01/185/002 blistrové balenie (4 injekčné striekačky)
EU/1/01/185/033 neblistrové balenie (1 injekčná striekačka)
EU/1/01/185/074 blistrové balenie s chráničom ihly (1 injekčná striekačka)
EU/1/01/185/075 blistrové balenie s chráničom ihly (4 injekčné striekačky)

Aranesp 15 mikrogramov injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

EU/1/01/185/003 blistrové balenie (1 injekčná striekačka)
EU/1/01/185/004 blistrové balenie (4 injekčné striekačky)
EU/1/01/185/034 neblistrové balenie (1 injekčná striekačka)
EU/1/01/185/076 blistrové balenie s chráničom ihly (1 injekčná striekačka)
EU/1/01/185/077 blistrové balenie s chráničom ihly (4 injekčné striekačky)

Aranesp 20 mikrogramov injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

EU/1/01/185/005 blistrové balenie (1 injekčná striekačka)
EU/1/01/185/006 blistrové balenie (4 injekčné striekačky)
EU/1/01/185/035 neblistrové balenie (1 injekčná striekačka)
EU/1/01/185/078 blistrové balenie s chráničom ihly (1 injekčná striekačka)
EU/1/01/185/079 blistrové balenie s chráničom ihly (4 injekčné striekačky)

Aranesp 30 mikrogramov injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

EU/1/01/185/007 blistrové balenie (1 injekčná striekačka)
EU/1/01/185/008 blistrové balenie (4 injekčné striekačky)
EU/1/01/185/036 neblistrové balenie (1 injekčná striekačka)
EU/1/01/185/080 blistrové balenie s chráničom ihly (1 injekčná striekačka)
EU/1/01/185/081 blistrové balenie s chráničom ihly (4 injekčné striekačky)

Aranesp 40 mikrogramov injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

EU/1/01/185/009 blistrové balenie (1 injekčná striekačka)
EU/1/01/185/010 blistrové balenie (4 injekčné striekačky)
EU/1/01/185/037 neblistrové balenie (1 injekčná striekačka)
EU/1/01/185/082 blistrové balenie s chráničom ihly (1 injekčná striekačka)
EU/1/01/185/083 blistrové balenie s chráničom ihly (4 injekčné striekačky)

Aranesp 20 mikrogramov injekčný roztok naplnený v injekčnom pere
EU/1/01/185/047 1 kus
EU/1/01/185/059 4 kusy

Aranesp 30 mikrogramov injekčný roztok naplnený v injekčnom pere
EU/1/01/185/048 1 kus
EU/1/01/185/060 4 kusy

Aranesp 40 mikrogramov injekčný roztok naplnený v injekčnom pere
EU/1/01/185/049 1 kus
EU/1/01/185/061 4 kusy

Aranesp 50 mikrogramov injekčný roztok naplnený v injekčnom pere
EU/1/01/185/050 1 kus
EU/1/01/185/062 4 kusy

Aranesp 60 mikrogramov injekčný roztok naplnený v injekčnom pere
EU/1/01/185/051 1 kus
EU/1/01/185/063 4 kusy

Aranesp 80 mikrogramov injekčný roztok naplnený v injekčnom pere
EU/1/01/185/052 1 kus
EU/1/01/185/064 4 kusy

Aranesp 100 mikrogramov injekčný roztok naplnený v injekčnom pere
EU/1/01/185/053 1 kus
EU/1/01/185/065 4 kusy

Aranesp 130 mikrogramov injekčný roztok naplnený v injekčnom pere
EU/1/01/185/072 1 kus
EU/1/01/185/073 4 kusy

Aranesp 150 mikrogramov injekčný roztok naplnený v injekčnom pere
EU/1/01/185/054 1 kus
EU/1/01/185/066 4 kusy

Aranesp 300 mikrogramov injekčný roztok naplnený v injekčnom pere
EU/1/01/185/055 1 kus
EU/1/01/185/067 4 kusy

Aranesp 500 mikrogramov injekčný roztok naplnený v injekčnom pere
EU/1/01/185/056 1 kus
EU/1/01/185/068 4 kusy

Aranesp 25 mikrogramov injekčný roztok v injekčnej liekovke
EU/1/01/185/100 1 injekčná liekovka
EU/1/01/185/101 4 injekčné liekovky

Aranesp 40 mikrogramov injekčný roztok v injekčnej liekovke
EU/1/01/185/102 1 injekčná liekovka
EU/1/01/185/103 4 injekčné liekovky

Aranesp 60 mikrogramov injekčný roztok v injekčnej liekovke
EU/1/01/185/104 1 injekčná liekovka
EU/1/01/185/105 4 injekčné liekovky

Aranesp 100 mikrogramov injekčný roztok v injekčnej liekovke
EU/1/01/185/106 1 injekčná liekovka
EU/1/01/185/107 4 injekčné liekovky

Aranesp 200 mikrogramov injekčný roztok v injekčnej liekovke
EU/1/01/185/108 1 injekčná liekovka
EU/1/01/185/109 4 injekčné liekovky

Aranesp 300 mikrogramov injekčný roztok v injekčnej liekovke
EU/1/01/185/110 1 injekčná liekovka
EU/1/01/185/111 4 injekčné liekovky

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 8. júna 2001

Dátum posledného predĺženia registrácie: 19. mája 2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

september 2017

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.